

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-084z Baricitinib

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><u>Topisch:</u> Glukokortikosteroide der Klassen 2 bis 4 Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) Tacrolimus (moderate und schwere atopische Ekzeme)</p> <p><u>Systemisch:</u> Ciclosporin A (schwere atopische Dermatitis) systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme) Dupilumab Antihistaminika</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>-NB-UVB -UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)</p>
<p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<ul style="list-style-type: none">- <i>Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)</i>- Dupilumab; Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>⇒ <i>siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
<i>Hinweis</i>	<i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i>
TOPISCHE THERAPIEN	
Glukokortikoide Klasse 2:	
z.B. Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 Laticort® Creme 0,1 % Laticort® Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.
z.B. Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	<ul style="list-style-type: none"> - Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. - Weiterbehandlung von hartnäckigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. - Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem.
z.B. Triamcinolon D07AB09 AbZ Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nässende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.
Glukokortikoide Klasse 3:	
z.B. Prednicarbart D07AC18	Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.

<p>Prednicarbat acis® Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis® Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis® Salbe, 2,5mg/g Creme</p>	
<p>z.B. Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme</p>	<p>Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.</p>
<p>z.B. Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm® Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotio und Emulsion zur Anwendung auf der Haut</p>	<p>Fettsalbe und Salbe: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber. Creme und Lotio: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber.</p>
<p>z.B. Mometasonfuroat D07AC z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe</p>	<p>Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.</p>
<p>z.B. Betamethasonvale rat</p>	<p>Salbe,Creme, Lotio: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Schuppung, Juckreiz manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.</p>

D07AC01 z.B. Betagalen® Salbe, Creme, Lotio, Lösung (0,1%)	Lösung: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Juckreiz, Schuppung (z.B. Psoriasis capitis) manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.
Glukokortikoide Klasse 4:	
Clobetasol- propionat D07AD01 Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Fettsalbe, 0,5 mg/g Salbe Clobetasol acis® Salbe, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Crinale, 0,5 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut	Creme/Salbe/Fettsalbe: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist. Lösung: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.
Calcineurinhemmer	
z.B. Tacrolimus 0.03% D11AH01 Protopic® 0,03 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Erwachsenen ab 16 Jahren, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Als Erhaltungstherapie. Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
z.B. Tacrolimus 0.1% D11AH01 Protopic® 0,1 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen ab 16 Jahre, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

z.B. Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.
--	--

SYSTEMISCHE THERAPIEN

Ciclosporin Weichkapseln L04AD01 25, 50 und 100 mg Weichkapseln Ciclosporin 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen z.B. Ciclosporin Pro	Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Systemische Glucokortikoide

z.B. Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon 4 mg, 8mg, 16 mg, 32 mg Tabletten Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
z.B. Triamcinolon H02AB08	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glucokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittellexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.

Volon® 4, 8, 12 mg Tabletten	
Antihistaminika	
z.B. Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta® Filmdoublette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-084z (Baricitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	15
3.3 Systematische Reviews.....	32
3.4 Leitlinien.....	57
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	67
Referenzen	69

Abkürzungsverzeichnis

AD	atopic dermatitis
AE	atopic eczema
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSA	affected Body Surface Area
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
ETFAD	European Task Force Atopic dermatitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	pruritus numeric rating scale
OR	Odds Ratio
PGE	Physicians global evaluation
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCI	Topical calcineurin inhibitors
TCS	topische Glukokortikoide
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *atopische Dermatitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 603 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 20 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 – Dupilumab.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.09.2017)

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA¹ /NB-UVB²)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

² Schmalband-UVB (311 nm)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 06.04.2019

Pimecrolimus

(z. B. Elidel®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerol-mono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich.
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter

Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.

Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus

- mit systemischen oder topischen wirkstoffhaltigen Arzneimitteln sind nicht untersucht und von daher unwirtschaftlich
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt

G-BA, 2018 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchroner Balneophototherapie bei atopischem Ekzem

Siehe auch G-BA, 2018 [10].

Fazit/Ergebnis:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 folgenden Beschluss gefasst:

I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V über die synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, zu dem die Beschlussfassung mit Beschluss vom 13. März 2008 ausgesetzt wurde (siehe Anlage III Nummer 2 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), wird wiederaufgenommen.

II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem nach I. unter Zugrundelegung des Zeitplans (siehe Anlage) beauftragt.

III. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem beauftragen.

G-BA, 2003 [7].

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung

Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

Wirksamkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ($p=0,052$). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ($p < 0,001$), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von $>60\%$ (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsamarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertrigienöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollentien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren

vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunosuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumormformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

G-BA, 2003 [8].

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung

Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03% indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1% Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03% bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7—8%, 0,03% Tacrolimus zirka 35%, 0,1% Tacrolimus zirka 40%).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1% Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1% Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1% Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12%

Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei 50% aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung

anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

3.2 Cochrane Reviews

Cury Martins J et al., 2015 [3].

Topical tacrolimus for atopic dermatitis.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of topical tacrolimus for moderate and severe atopic dermatitis compared with other active treatments.

Methodik

Population:

- People with moderate to severe atopic dermatitis who a physician had diagnosed, with no restrictions on age, sex, or ethnicity

Intervention:

- Topical tacrolimus at any dose, course duration, and follow-up time

Komparator:

- other active treatments. We only considered including a placebo (vehicle) group in more complex comparisons of combined treatment approaches, e.g., topical corticosteroids alongside tacrolimus versus either tacrolimus plus placebo or topical corticosteroids plus placebo.

Endpunkt:

- Primäre Endpunkte: Physician's assessment of global response of improvement; Participant's self-assessment of global response of improvement; occurrence and severity of adverse effects
- Sekundäre Endpunkte: Improvement of disease assessed by a validated or objective; measure, such as the following:
 - affected Body Surface Area (BSA);
 - Eczema Area and Severity Index (EASI);
 - relapse (over a period of up to one year); or
 - quality of life.

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 3. Juni 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 20

Charakteristika der Population:

- Seventeen of the studies included participants with moderate or severe atopic dermatitis
 - One study included only participants with moderate atopic dermatitis (IGA criteria) (Kempers 2004)
- Eight studies included only adult participants (> = 16 or 18 years). 10 studies included only paediatric participants (6 months to 18 years). Two studies included both adults and paediatric participants with ages ranging from 9 months to 45 years

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antga 2010	+	?	+	+	?	+	+
Eieher 2007	+	?	+	+	+	+	+
Boguniewicz 1998	+	?	+	+	+	+	+
Caproni 2007	?	?	?	?	+	+	+
Dess 2010	+	+	+	+	+	+	+
Dou 2006	?	?	?	?	?	+	+
Draeos 2005	+	?	+	+	+	+	+
Fleischer 2007	+	+	+	+	?	+	+
Hanifin 2001	?	?	?	?	+	+	+
Hung 2007	?	?	+	?	+	+	+
Kempers 2004	+	?	+	+	+	+	+
Otsuki 2003	+	?	?	?	+	+	+
Pacor 2004	?	?	+	+	+	+	+
Paller 2001	?	?	+	+	?	+	+
Paller 2005	+	+	+	+	?	+	+
Reitamo 2002a	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2002b	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2004	+	?	+	+	+	+	+
Reitamo 2005	+	+	+	+	+	+	+
Sikder 2005	?	?	+	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- Tacrolimus 0.1% compared with corticosteroids

- 3 Studien verglichen Tacrolimus mit Kortikosteroiden zu unterschiedlichen Follow-up Zeitpunkten (3 Wochen, 6 Monate, 12 Monate)
- Wirksamkeit: Nach 3 Wochen und 6 Monaten Follow-up zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 0,1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement, nicht aber nach 12 Monaten und auch nicht für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen.
- Adverse effects: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen (Brennen)
- Kein statistisch signifikanter Unterschied bei BSA für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen und 12 Monaten, jedoch konnte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tacrolimus nach 6 Monaten gezeigt werden

Patient or population: people with atopic dermatitis
 Settings: outpatients, Europe and Canada
 Intervention: tacrolimus 0.1%
 Comparison: corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Corticosteroids	Tacrolimus 0.1%				
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 3.09 (2.14 to 4.45)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	157 per 1000	484 per 1000 (335 to 698)				
	Moderate					
	157 per 1000	485 per 1000 (336 to 699)				
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 0.95 (0.78 to 1.16)	377 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 2}	-
	516 per 1000	490 per 1000 (403 to 599)				
	Moderate					
	516 per 1000	490 per 1000 (402 to 599)				



Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: short term (6 months) Follow-up: 6 months	Study population	RR 1.32 (1.17 to 1.49)	972 (1 study)	⊕⊕○○ moderate ¹	-
	464 per 1000	612 per 1000 (543 to 691)			
	Moderate				
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population	RR 2.91 (1.6 to 5.28)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	70 per 1000	204 per 1000 (112 to 371)			
	Moderate				
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population	RR 4.59 (3.1 to 6.78)	377 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	129 per 1000	592 per 1000 (400 to 875)			
	Moderate				
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: 6 months Follow-up: 6 months	Study population	RR 3.79 (2.99 to 4.81)	972 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	138 per 1000	524 per 1000 (413 to 664)			
	Moderate				
Participant's self-assessment of global response of improvement Follow-up: mean 6 months	Study population	RR 1.21 (1.13 to 1.29)	974 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 3}	-
	718 per 1000	868 per 1000 (811 to 926)			
	Moderate				

*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

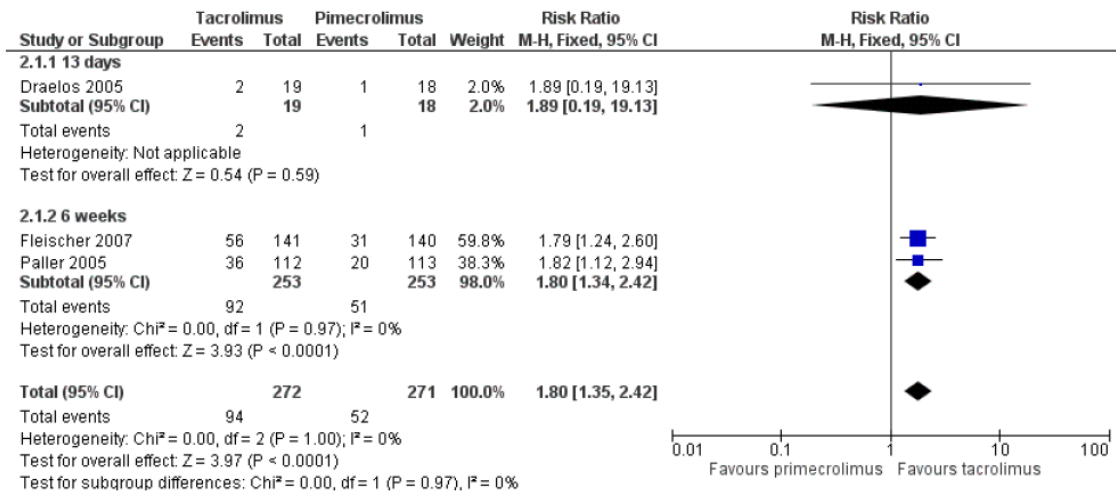
¹Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.

²Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size; 95% CI of the estimated effect includes both no effect and appreciable benefit.

³Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size.

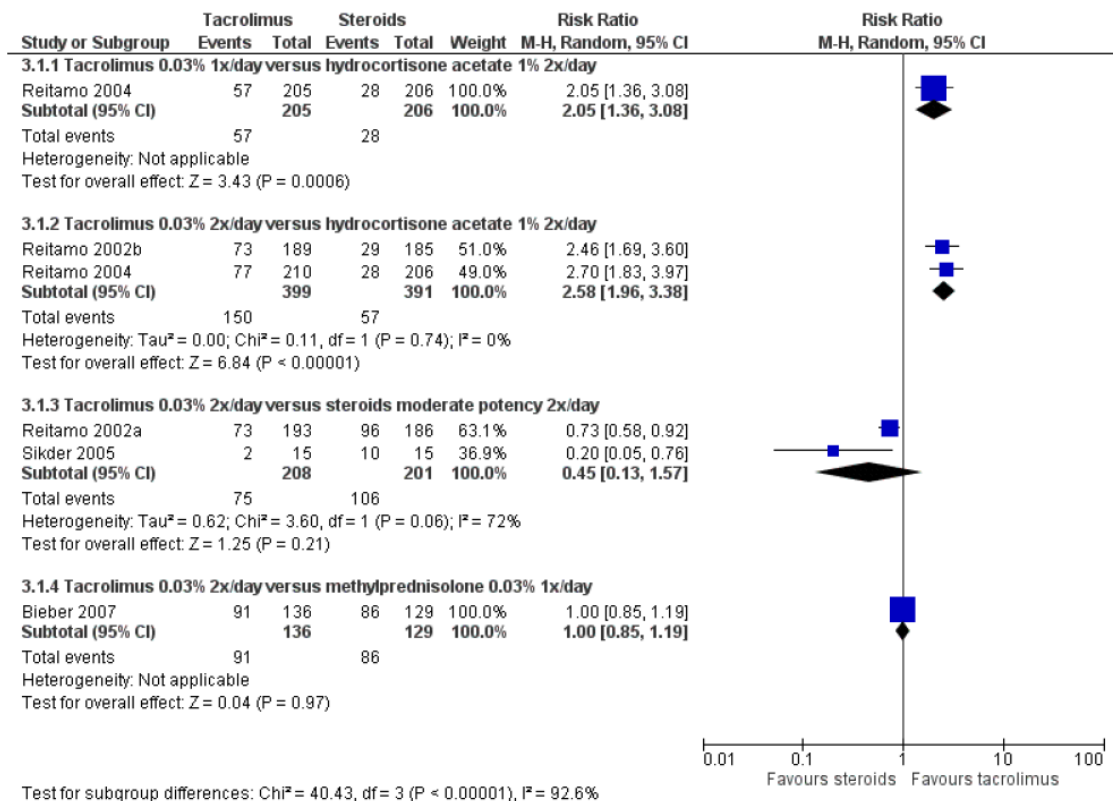
- Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%
 - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%, outcome: 2.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent

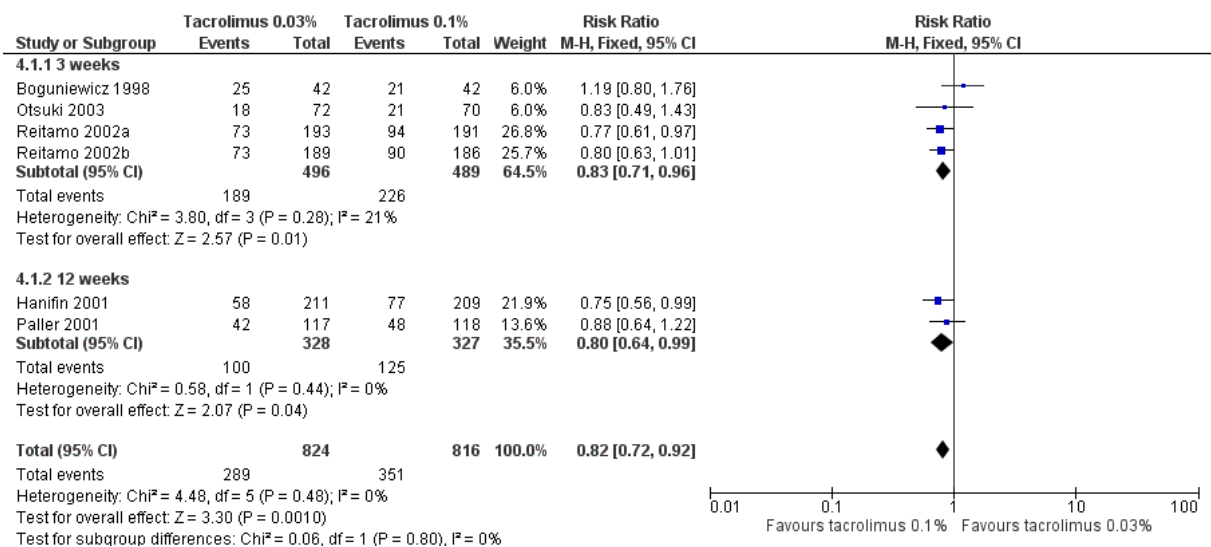


- Tacrolimus 0.03% versus steroids
 - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0,03% 1 und 2 Mal täglich im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 1% 2 Mal täglich hinsichtlich des Endpunkts Physician's assessment of global response of improvement. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei Tacrolimus 0,03% 2 Mal täglich vs. Mittel potente Kortikosteroide sowie vs. Methylprednisolon
 - Hinsichtlich des Participant's self-assessment of global response of improvement zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.
 - Adverse effects: stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus (Juckreiz, Brennen)

Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Tacrolimus 0.03% versus corticosteroids, outcome: 3.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent



- Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%
 - Wirksamkeit: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Tacrolimus 0.1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.



- Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%

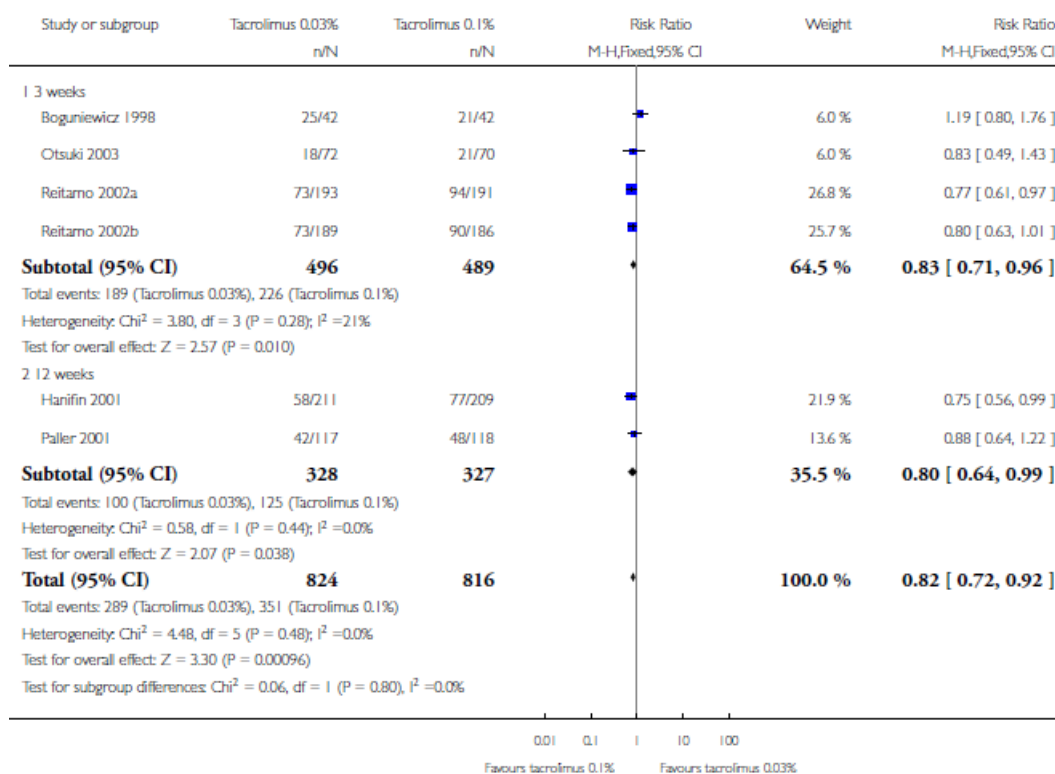
- Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
- Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Analysis 4.1. Comparison 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%, Outcome 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent.

Review: Topical tacrolimus for atopic dermatitis

Comparison: 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%

Outcome: 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent



- Tacrolimus versus ciclosporin
 - Keine Studie untersuchte den Unterschied im Physician's assessment of global response of improvement
 - stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1 im Vergleich zu Ciclosporin hinsichtlich des Endpunkts SCORAD Score
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tacrolimus 0.1% was better than low-potency corticosteroids, pimecrolimus 1%, and tacrolimus 0.03%. Results were equivocal when comparing both dose formulations to moderate-to-potent corticosteroids. Tacrolimus 0.03% was superior to mild corticosteroids and pimecrolimus. Both tacrolimus formulations seemed to be safe, and no evidence was found to support the possible increased risk of malignancies or skin atrophy with their use. The reliability and strength of the

evidence was limited by the lack of data; thus, findings of this review should be interpreted with caution.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zur Vorbehandlung der Patienten vorhanden.
- Daten von Kindern und Erwachsenen wurden kombiniert.

Ferguson L et al., 2018 [5].

Leukotriene receptor antagonists for eczema.

Fragestellung

„To assess the possible benefits and harms of leukotriene receptor antagonists for eczema.“

Methodik

Population:

- adults and children with established eczema

Intervention:

- systemic (oral or intravenous) LTRAs alone or in combination with other (topical or systemic) treatments in the acute or chronic (maintenance) phase of eczema

Komparator:

- other treatments alone (all topical or systemic treatment, including corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, immunomodulators, and alternative medicines) or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 1. Change in disease severity assessed by SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) severity index, EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis) severity score, IGA (Investigator's Global Assessment), or any validated scoring system for eczema in the short and long term. A reduction in the score using these validated scoring systems equates to an improvement of the participant's eczema.
 2. Effect of long-term control, such as time to relapse of 'flare' in the maintenance (flare-free) phase.
 3. All adverse events, including allergic reactions and impact on quality of life and skin.
- Secondary outcomes
 1. Requirement for any topical or systemic corticosteroids, i.e. LTRA permits the lowering or minimising of the dose of corticosteroids needed, thus sparing some of the undesirable side effects of corticosteroids.
 2. Reduction of pruritus.
 3. Improvement in quality of life with any validated scoring system.

4. Need for emollient use.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 7 September 2017 in Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 8), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), Global Resource for Eczema Trials (GREAT) (Centre of Evidence Based Dermatology (www.greatdatabase.org.uk)), ISI Web of Science (from 1945)
- Several trial registries up to 7 September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- 'Risk of bias' using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (involving a total of 202 participants)
- sample sizes ranged from 20 to 60 participants
- All studies used montelukast 10 mg for adults (age 14 years and above) or 5 mg for children (age 6 years to 14 years) in tablet form taken orally as the LTRA intervention; three studies compared this with placebo (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies compared this with conventional treatment (Capella 2001; Rahman 2006).
- Conventional treatment included oral antihistamine and topical corticosteroid in both Capella 2001 and Rahman 2006, but Capella 2001 also included oral antibiotics (clarithromycin) in the conventional treatment arm.
- Two of the three studies using a placebo tablet did not allow participants in either arm to use topical corticosteroids.
- The intervention periods varied: 4 weeks in 2 studies (Rahman 2006; Veien 2005), 6 weeks in 2 studies (Capella 2001; Nettis 2002), and 8 weeks in 1 study (Friedmann 2007).

Charakteristika der Population:

- A physician's diagnosis of eczema was compulsory
- Participants of one study included children aged six years and above (Rahman 2006).
- The remaining studies did not include children; the age range in these studies was from 16 to 70 years
- One study included only men (Nettis 2002), with the remaining studies including both genders.
- Study participants were diagnosed with moderate-to-severe eczema in four studies (Capella 2001; Nettis 2002; Rahman 2006; Veien 2005), and only moderate eczema in one study (Friedmann 2007).
- With regard to coexisting asthma, one study reported that 15 of 32 participants had allergic asthma (Capella 2001).

Qualität der Studien:

- 3 studies double-blind trials; one trial single-blind; one open-label trial

- We judged three studies as at unclear risk of bias (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies as at high risk of bias (Capella 2001; Rahman 2006).

	Veien 2005	Rahman 2006	Nettis 2002	Friedmann 2007	Capella 2001	
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	+	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	+	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	+	?	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	+	?	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	
Other bias	?	+	+	?	+	

Studienergebnisse:

Montelukast versus placebo

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
 - All three studies for the comparison montelukast versus placebo assessed this outcome, for 4 weeks in Veien 2005, 6 weeks in Nettis 2002, and 8 weeks in Friedmann 2007.
 - Veien 2005 reported using the modified EASI (Eczema Area and Severity Index) score, which they calculated as the sum of the pruritus scores (0 to 3) and the EASI score. The modified EASI decreased from 8.9 to 6.8 in the montelukast group (n = 25) and from 9.5 to 7.6 in the placebo group (n = 28) (no standard deviations (SDs) provided). The difference between the groups was not significant (P = 0.46, confidence interval not stated)
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
 - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome, as the longest included study was of only eight weeks' duration.
- iii) Primary outcome 3: adverse events All three studies reported on this outcome (total of 131 followed participants).
 - We judged the quality of evidence for the outcome adverse events as low, downgrading due to imprecision (small sample size and low event rate) and indirectness because only participants with moderate-to-severe eczema were included. Additionally, these were treatment studies, and as such not specifically designed to detect this outcome.

Montelukast versus conventional treatment

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
 - Two of the five included studies used this comparison (involving 63 participants). Treatment with montelukast was compared with conventional treatment for four weeks in the Rahman 2006 study and six weeks in the Capella 2001 study.
 - Rahman 2006 showed that the SCORAD score (mean ± SD) decreased for the montelukast group from 52.70 ± 15.95 to 37.41 ± 6.04 at 4 weeks (P = 0.003), but the

score only changed from 53.31 ± 15.17 to 48.58 ± 14.37 ($P = 0.088$) in the conventional treatment group.

- The mean difference in improvement in disease severity between groups was 10.57 (95% CI 4.58 to 16.56, $P < 0.001$, $n = 31$), in favour of the montelukast group.
- In the other study, no standard deviation was provided; therefore, we were unable to pool the data from this study with that of Rahman 2006 without having to make serious assumptions about the exact P value and true standard deviation.
- We judged the quality of evidence for this outcome as very low, downgrading due to risk of bias, indirectness, and imprecision because outcome assessors were not blinded, and the sample size of each study was small.
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
 - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome
- iii) Primary outcome 3: adverse events
 - We judged the quality of evidence on adverse events as low, downgrading due to imprecision and indirectness because only 63 participants were evaluated, [...].
 - Neither of the studies reported any adverse effects in the montelukast group (32 participants) (Capella 2001; Rahman 2006)

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

The findings of this review are limited to montelukast. There was a lack of evidence addressing the review question, and the quality of the available evidence for most of the measured outcomes was low. Some primary and secondary outcomes were not addressed at all, including long-term control.

We found no evidence of a difference between montelukast (10 mg) and placebo on disease severity, pruritus improvement, and topical corticosteroid use. Very low-quality evidence means we are uncertain of the effect of montelukast (10 mg) compared with conventional treatment on disease severity. Participants in only one study reported adverse events, which were mainly mild (low-quality evidence).

There is no evidence that LTRA is an effective treatment for eczema. Serious limitations were that all studies focused on montelukast and only included people with moderate-to-severe eczema, who were mainly adults; and that each outcome was evaluated with a small sample size, if at all.

Further large randomised controlled trials, with a longer treatment duration, of adults and children who have eczema of all severities may help to evaluate the effect of all types of LTRA, especially on eczema maintenance.

Kommentare zum Review

- Die Studiendauern sind mit 4-8 Wochen sehr kurz.
- Nur eine Studie umfasst die Indikation der Synopse (Rahman 2006, 31 participants [17 males and 14 females] aged 6 years and above, who suffered from eczema diagnosed with criteria of Hanifin and Rajka, at least year of intermittent or persistent symptoms of eczema and SCORAD ≥ 30).

Matterne U et al., 2019 [15].

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

Fragestellung

„To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema.“

Methodik

Population:

- People of all ages with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema', made by a dermatologist or a physician.

Intervention:

- Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as add-on therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

Komparator:

- Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
 - Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
 - Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
 - Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
 - Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of Eczema Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 references referring to a total of 25 RCTs

Interventions:

- First-generation H1 AH:
 - Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
 - Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
 - Hydroxyzine (Monroe 1992).
 - Ketotifen (Falk 1993; likura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both:
 - Acrivastine (Doherty 1989).
 - Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).
 - Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
 - Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
 - Fexofenadine (Kawashima 2003).
 - Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
 - Olapatadine (Kuniyuki 2009).
 - Tazifylline LN2974 (Savin 1986).
 - Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
 - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
 - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and
 - long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; likura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

Charakteristika der Population:

- 3285 participants
- 8 studies (participants = 1941) investigated children (aged 0 to 12 years) or adolescents (aged 12 to 18 years), or both
 - Cambazard 2001: 1 to 5 year old children
 - Diepgen 2002: infants (1 to 2 years of age)
 - likura 1992: elementary school children
 - Jung 1989: 3 to 6 year old children
 - LaRosa 1994: 6 to 12 year old children

- Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
- Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
- Simons 2007: Levocetirizine group: Age: M = 19.3 months; Placebo: M = 19.4 months
- Seventeen studies (participants = 1325) conducted with adults
- Most studies failed to report on the severity of eczema (Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998).
- Two studies included individuals with at least moderate eczema (Monroe 1992; Savin 1986), two with moderate to severe eczema (Hannuksela 1993; Langeland 1994), one with moderate eczema (Iikura 1992), and one with mild to moderate eczema (Diepgen 2002).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berth Jones 1989	?	?	?	?	+	+	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	+	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	+	?	?
Falk 1993	?	?	+	?	+	?	?
Frosch 1984	+	?	?	?	+	?	?
Hannuksela 1993	?	+	?	?	?	?	?
Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	?	?	?
Iikura 1992	?	?	?	?	+	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	+	+	+	?	+	?	?
Kimura 2009	?	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	?	?
Kuniyuki 2009	?	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
<u>LaRosa 1994</u>	?	?	?	?	+	?	?
<u>Leon 1989</u>	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	+	?	?
<u>Munday 2002</u>	?	?	?	?	+	?	?
Nuovo 1992	?	?	+	?	+	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	+	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	+	+	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1 AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment allowed and in outcome assessment (see Table 3), we were unable to pool any of the studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported the eJects of interventions for each trial individually.

Cetirizine versus placebo:

- LaRosa 1994 reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 23) conducted in children six to 12 years of age. Investigators compared 5 mg cetirizine for children \leq 30 kg and 10 mg for children $>$ 30 kg versus placebo.
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Cetirizine showed a significant advantage over placebo at week 8 (Chi^2 4.55; $P < 0.05$) with regard to pruritus assessed by a diary, which favours the intervention group.
- Results as presented not reproducible, no data could be extracted for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse: effects and serious adverse events throughout the study period
- Investigators observed no adverse events and provided no study data for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- No significant differences between groups observed
- No data from this study available for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Investigators measured the use of concomitant therapy
- 18% in the active treatment group and 82% in the placebo group reported use of concomitant therapy (disodium cromoglycate, procaterol, steroids); Chi^2 test: $P < 0.01$; RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.80; $P = 0.02$; participants = 22)
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size)

Chlorpheniramine maleate BP (2 to 4 mg/d (age dependent) or twice that amount) versus placebo

- Munday 2002 reported the results of an intermediate-term (one month) intervention
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Participants rated the severity of pruritus (ranked) as none, minimal, mild, or moderate between days 1 and 29
- No significant differences ($P = 0.745$ based on the Cochran-Mantel-Haenzsel test) between intervention and placebo groups (stratified for age groups and controlling for baseline differences) in severity of night-time pruritus
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)

- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- No significant differences between groups (RR 0.95, 95% CI 0.49 to 1.82; P = 0.87; participants = 151).
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- Investigators presented this outcome as a composite score consisting of five symptoms (erythema, excoriation, dryness, lichenification, exudation and crusting).
- No significant differences between groups at day 1 (P = 0.479), day 15 (P = 0.33), or day 29 (P = 0.53). No data were available for analysis.
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Assessed as the amount of 1% hydrocortisone in grams used and analysed data separately for age groups one to five years and six to 12 years
- No significant differences between intervention and placebo groups, neither in the age group one to five years (MD -1.30, 95% CI -5.96 to 3.36; P = 0.58; participants = 61) nor in the age group six to 12 years (MD 1.60, 95% CI -2.53 to 5.73; P = 0.45; participants = 90)
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) with serious imprecision (wide CI due to small sample size or high variability in outcome measurements).

Ketotifen versus placebo:

- Leon 1989 investigated a long-term intervention (nine weeks) of ketotifen (2 mg/d) in a small sample of children (n = 20).
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Intensity of day and night pruritus assessed on a scale from 0 to 3 (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, intense = 3)
- Study authors stated that differences in both daytime and night-time pruritus between visit 1 and week 9 were not significant for the placebo group but showed significant improvement for the ketotifen group (P = 0.01 for nighttime and P = 0.005 for daytime pruritus comparisons). However, investigators carried out no comparison between groups, and as we could extract no data from the study, no inference could be made about whether ketotifen has an effect on pruritus over placebo.
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) and imprecision (small sample size).

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount

of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

Kommentare zum Review

- Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien.
- Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.
- Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).

3.3 Systematische Reviews

Xu X et al., 2017 [20].

Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults

Siehe auch folgende systematische Reviews mit vergleichbaren Ergebnissen:

- Han Y et al., 2017 [13].
- Snast I et al., 2018 [18].
- Wang FP et al., 2018 [19].

Fragestellung

to assess the overall efficacy and safety of dupilumab treatment in AD.

Methodik

Population:

- adults with moderate to-severe atopic dermatitis, which meant a score of 3 (moderate) or 4 (severe) according to the Investigator's Global Assessment (IGA, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating more severe disease); chronic atopic dermatitis for at least 3 years before recruitment; inadequate response to topical treatment

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- Investigator Global Assessment (IGA) response (IGA score of 0 or 1 and an improvement of 2 points or more from baseline score)
- Eczema Area and Severity Index (EASI)
- Pruritus numeric rating scale (NRS) score
- Affected Body Surface Area (BSA)
- Incidence of adverse events
- Severe adverse events
- Discontinuation due to adverse events
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive search in databases including Pubmed, EMBASE, and the Cochrane Library for eligible articles published between January 1st, 2000 and July 15th, 2017 (English publications only).

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Reviewer’s Handbook 5.1 was used to assess the risks of selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other bias in the RCTs included in meta-analysis. Trial with high-risk components of less than 2 was considered to have a low risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs

Qualität der Studien:

- All the 7 included RCTs showed a low risk of bias.

	SOLO2 2016	SOLO1 2015	Phase IIb 2014	M4 2012	M12 2013	LIBERTY AD 2017	C4 2013	
+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Other bias

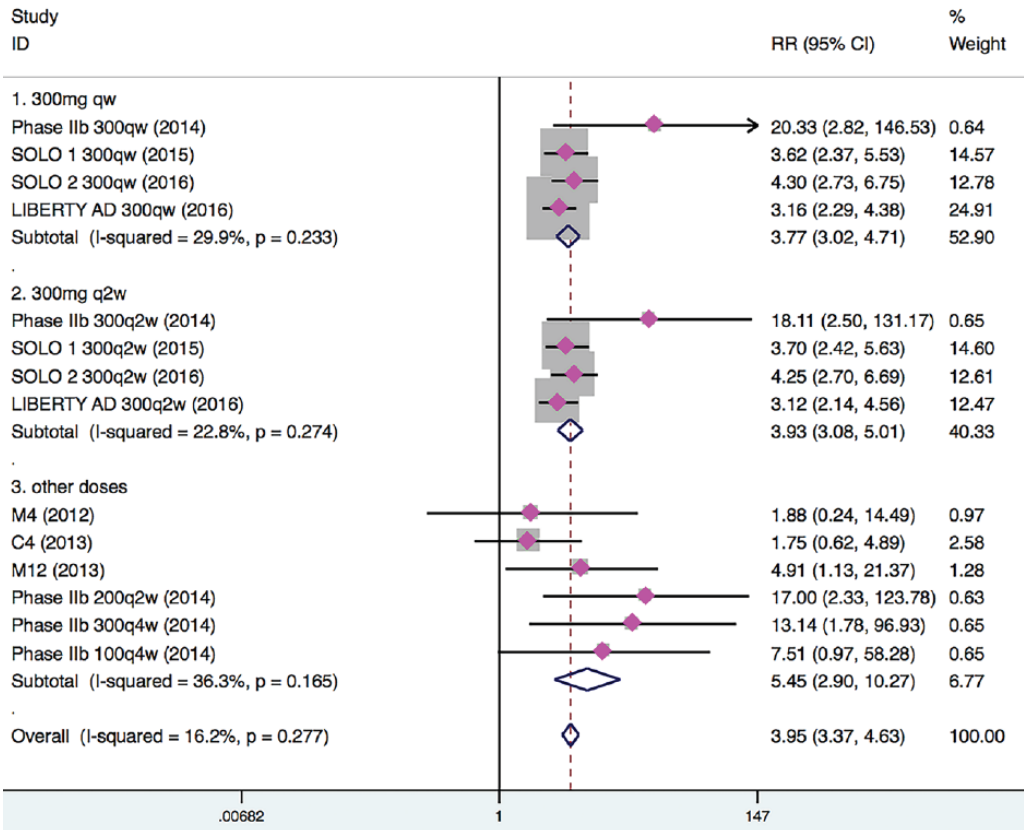
■ Yes (low risk of bias)
■ Unclear
■ No (high risk of bias)

Charakteristika der Population:

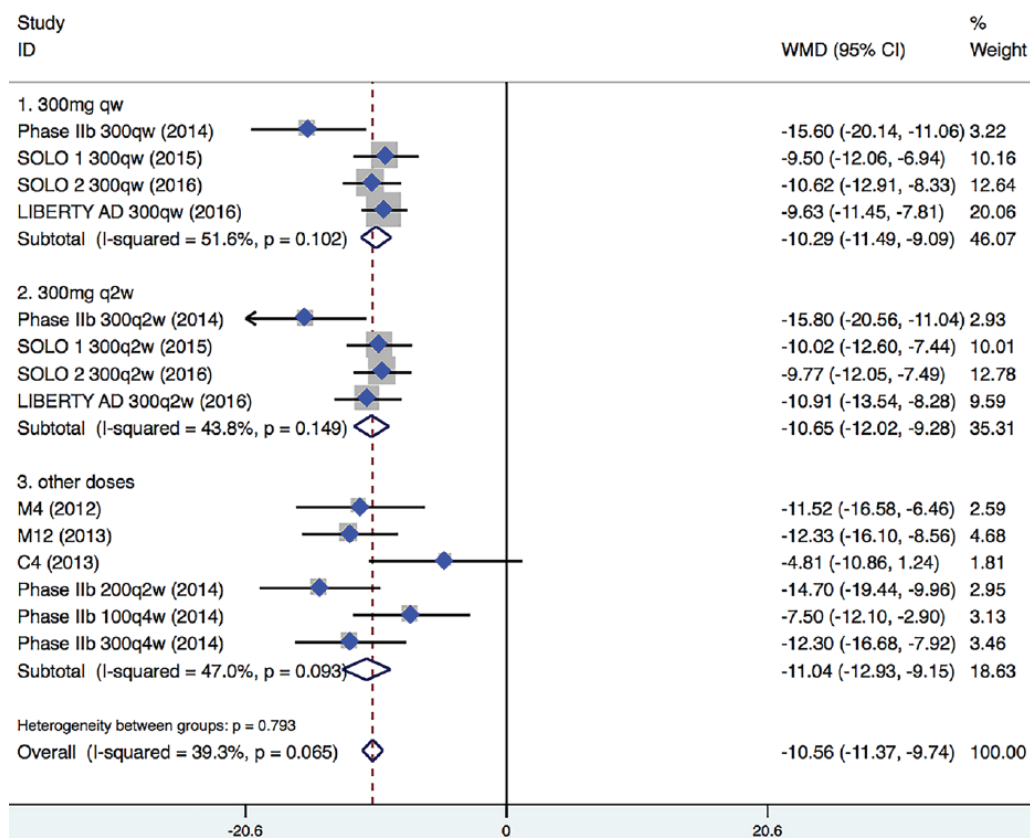
Author	Year	Phase	No. T/C	Doses of dupilumab (mg)	Age T/C	Baseline EASI score
Beck <i>et al.</i>	2012	I	51/16	75, 150, or 300 qw for 4 wk	42.6 ± 13.6/37.4 ± 17.2	30.0 ± 14.3/22.8 ± 12.0
Beck <i>et al.</i>	2013	IIa	55/54	300 qw for 12 wk	33.7 ± 10.4/39.4 ± 12.5	28.4 ± 13.3/30.8 ± 14.0
Beck <i>et al.</i>	2013	IIa	21/10	300 and topical GCs qw for 4 wk	36.0 ± 11.5/37.8 ± 16.8	23.1 ± 12.4/24.1 ± 12.6
Thaci <i>et al.</i>	2014	IIb	318/61	300 qw, 300 q2w, 200 q2w, 300 q4w, 100 q4w for 12 wk	37.0 ± 12.1/37.2 ± 13.1	31.7 ± 13.4/32.9 ± 13.8
Simpson <i>et al.</i>	2015	III	447/224	300 qw, 300 q2w for 16 wk	38.5 (27.0–51.0)/39.0 (27.0–50.5)*	30.1 (21.5–41.2)/31.8 (22.2–43.8)*
Simpson <i>et al.</i>	2016	III	472/236	300 qw, 300 q2w for 16 wk	34.5 (25.0–46.0)/35.0 (25.0–47.0)*	28.8 (21.0–41.8)/30.5 (22.1–41.7)*
Blauvelt <i>et al.</i>	2017	III	425/315	300 qw, 300 q2w for 52 wk	37.3 (26.0–49.0)/34.0 (25.0–45.0)*	30.0 (21.6–41.6)/29.6 (22.2–40.8)*

Studienergebnisse:

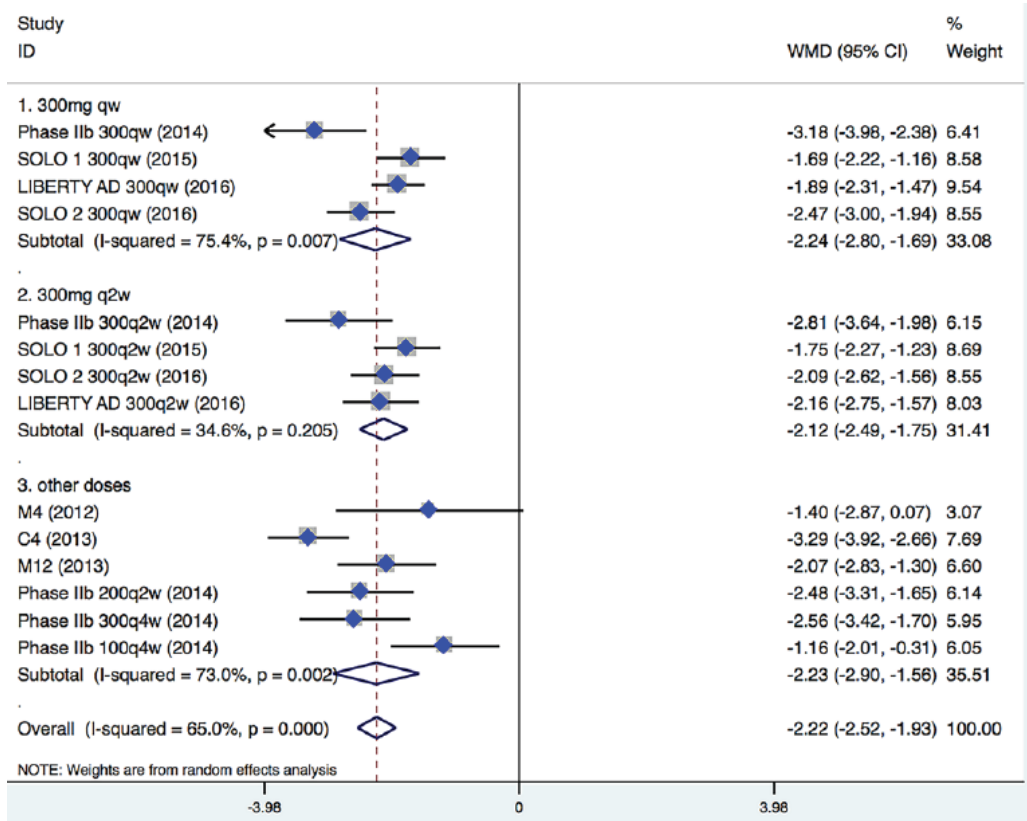
- Rates of IGA response



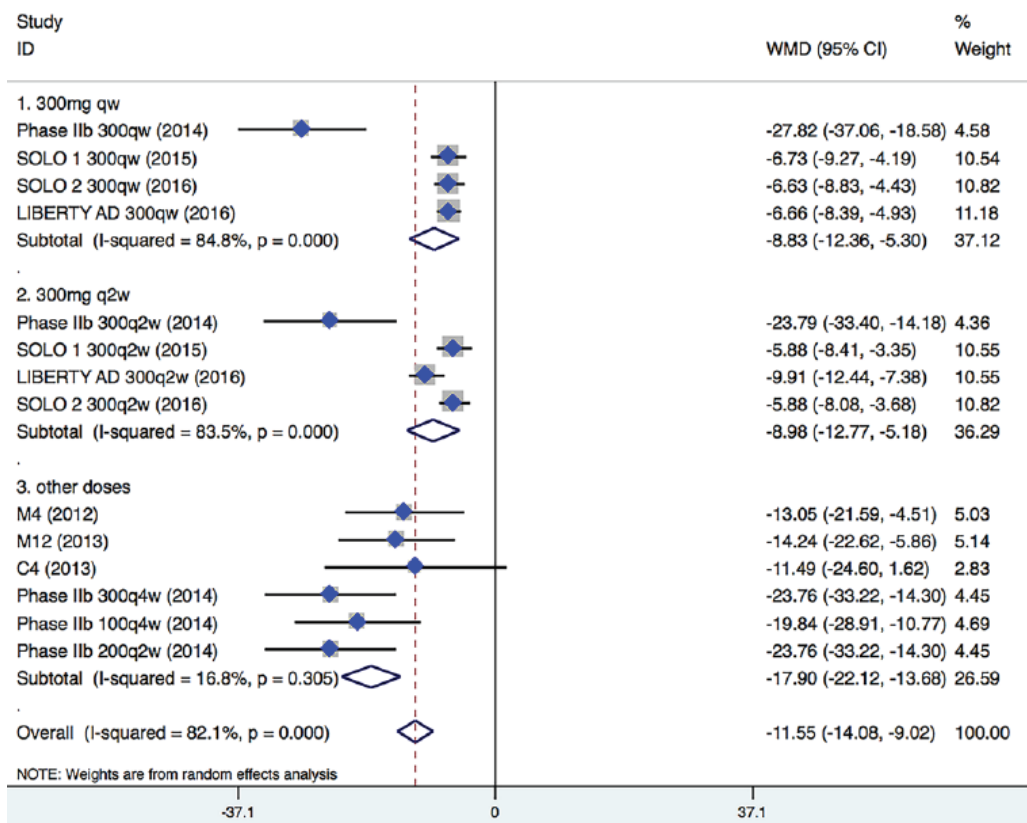
• **EASI score**



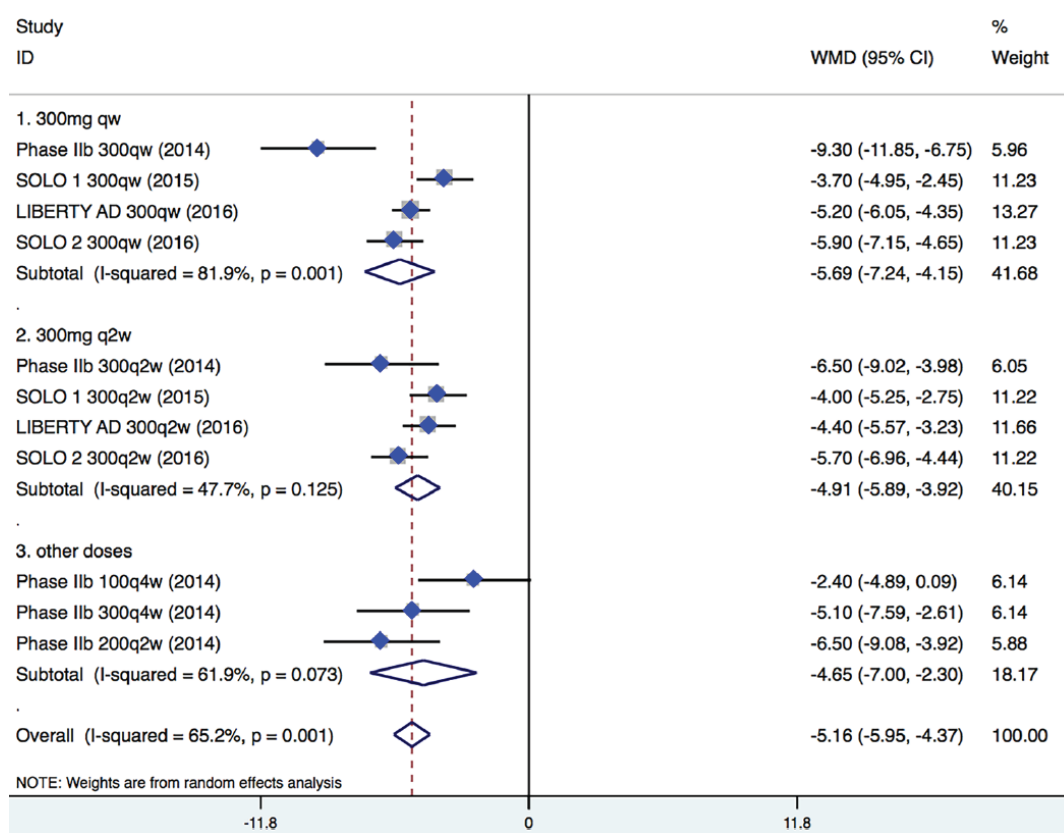
- NRS score



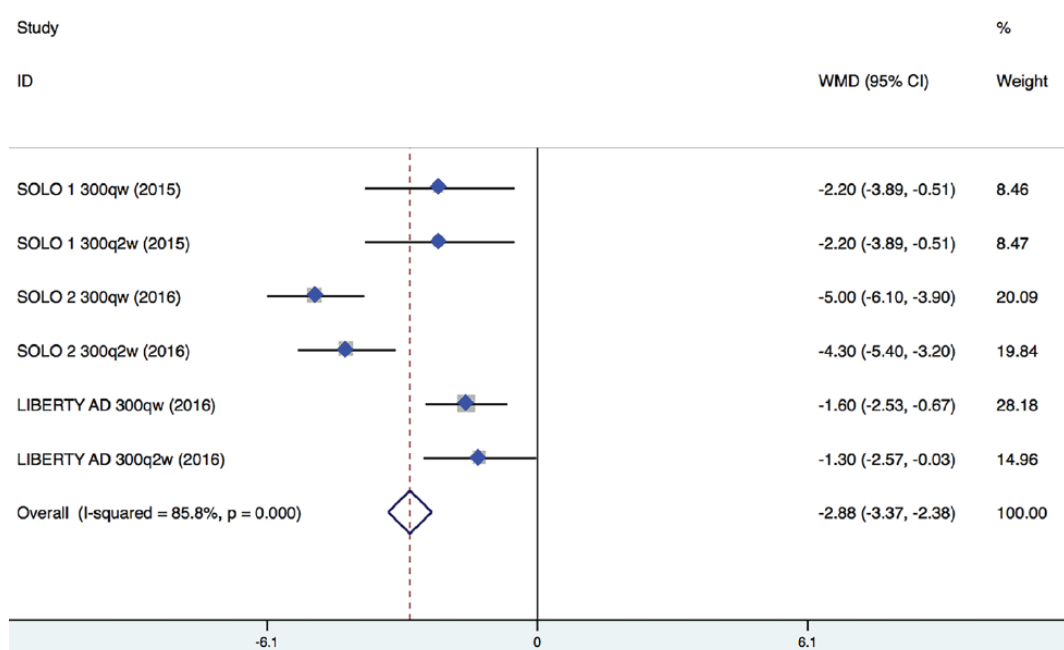
- BSA score



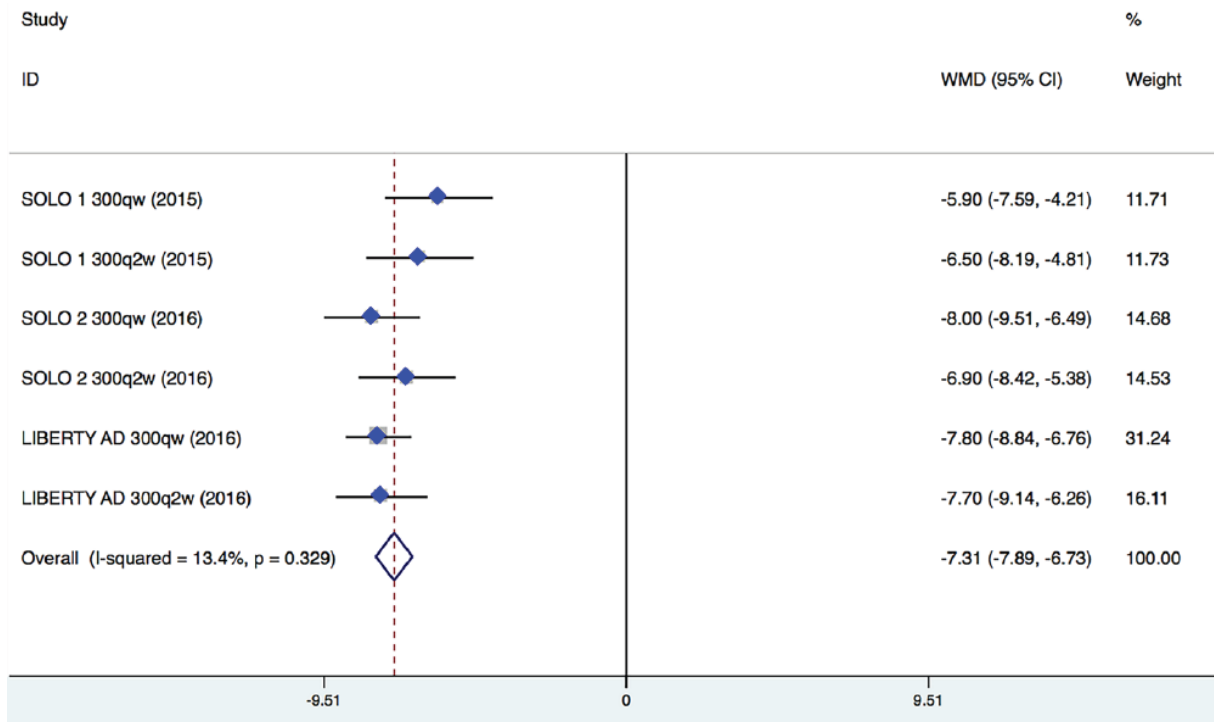
- quality of life (DLQI)



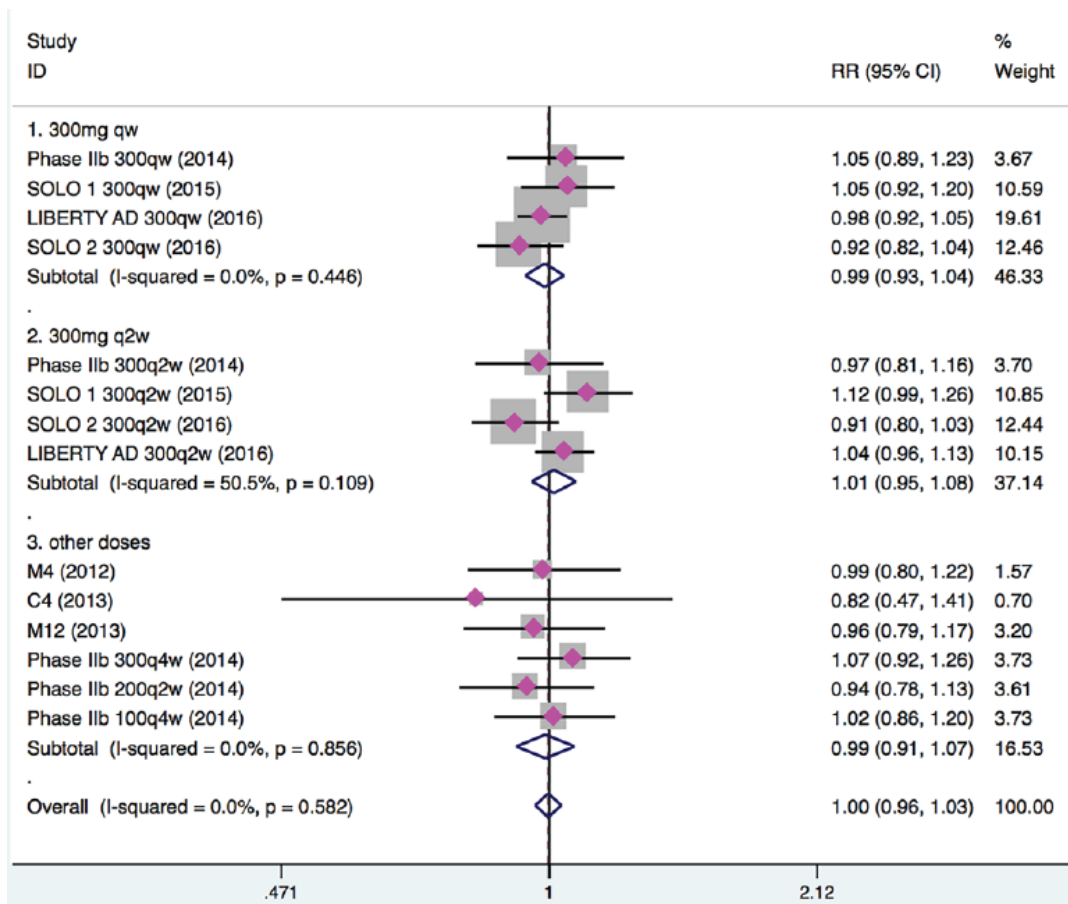
- HADS score



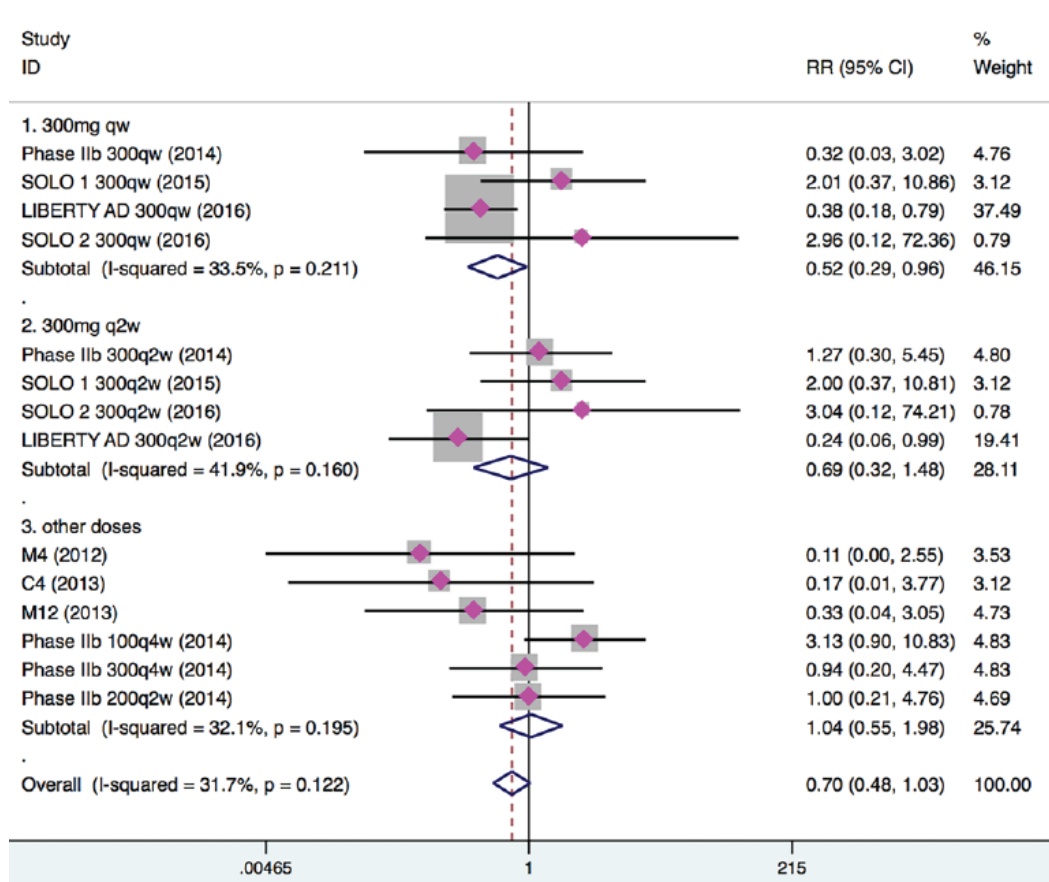
- POEM score



- incidence of at least 1 adverse event



- treatment discontinuation due to adverse events



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pooled analysis demonstrated that dupilumab significantly improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, quality of life, and psychological symptoms, as compared with placebo. All dosage regimens of dupilumab contributed to better clinical results compared with placebo and showed a placebo-like safety profile. Analyses of different dupilumab doses demonstrated that the overall efficacy results of dupilumab 300 mg every week and dupilumab 300 mg every other week were similar.

The results showed that incidence of adverse events was similar in dupilumab-treated patients and placebo-treated patients. Dupilumab had a placebo-like safety profile, was well tolerated and most adverse events reported were mild or moderate. Interestingly, dupilumab treatments showed even slightly lower rates of severe adverse events and treatment discontinuation due to adverse event than placebo treatments. Dupilumab improved atopic signs and symptoms with acceptable safety.

Our results indicated that the administration of 300 mg every week and 300 mg every 2 weeks had parallel efficacy in reducing EASI, BSA score, and NRS score in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, as well as the rate of IGA response. As to treatment duration, patients receiving dupilumab for 12 weeks achieved the best clinical outcomes. Week 52 results were similar to week 16, demonstrating that dupilumab had a satisfactory long term efficacy, though only the latest released LIBERTY AD trial investigated the long term efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids versus placebo with topical corticosteroids.

There are several limitations that should be noticed in this study. First, 1 study used concomitant topical corticosteroids rather than placebo as treatment control, which might confound the clinical outcomes. Also, all included studies evaluated dupilumab in adults, but not children, in whom atopic dermatitis is more prevalent.

Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad
- Nur Erwachsene Patienten

Fleming P et al., 2018 [6].

Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To determine the impact of dupilumab on rates of skin and other infections in patients with moderate-to-severe AD

Methodik

Population:

- patients with AD

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- skin infection
- overall herpetic infections [of any organ system]
- eczema herpeticum
- overall infections or infestation of any organ system

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed on October 6, 2016, update on June 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 2706 adult participants

Charakteristika der Population:

- moderate-to-severe AD

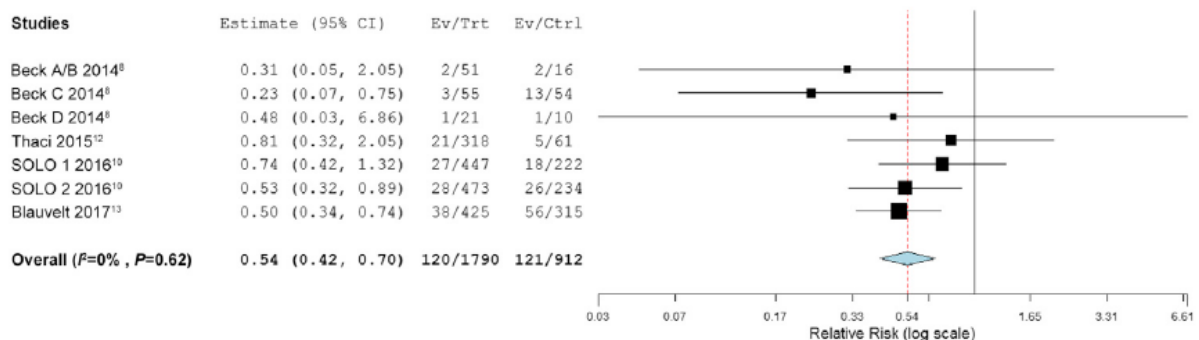
Study ID	Study design and duration	TCS use	Intervention arms	No. randomized
Studies A and B in Beck et al, 2014 ^B	Phase 1 RCT (Combined US and global study) with 4-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	16
			Dupilumab, 75 mg (n = 8), 150 mg (n = 22), or 300 mg (n = 21) qwk	51
Study C in Beck et al, 2014 ^B	Phase 2a RCT with 12-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	54
			Dupilumab, 300 mg qwk	55
Study D in Beck et al, 2014 ^B	Phase 2a RCT with 4-wk follow-up	Yes	Placebo + TCS	10
			Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	21
Thaçi et al, 2015 ¹²	Phase 2b RCT dose-finding study of dupilumab with 16-wk follow-up	Not individually reported (counted as non-responders with other therapies)	Placebo	61
			Dupilumab, 300 mg q2wk	64
			Dupilumab, 300 mg qwk	63
			Dupilumab, 200 mg q2wk	62
			Dupilumab, 300 mg q4wk	65
SOLO 1 in Simpson et al, 2016 ¹⁰	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	224
			Dupilumab, 300 mg q2wk	224
			Dupilumab, 300 mg qwk	223
SOLO 2 in Simpson et al, 2016 ¹⁰	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	236
			Dupilumab, 300 mg q2wk	233
			Dupilumab, 300 mg qwk	239
Blauvelt et al, 2017 ¹³	Phase 3 RCT with 1 y follow-up	Yes	Placebo + TCS	315
			Dupilumab, 300 mg q2wk + TCS	106
			Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	319

Qualität der Studien:

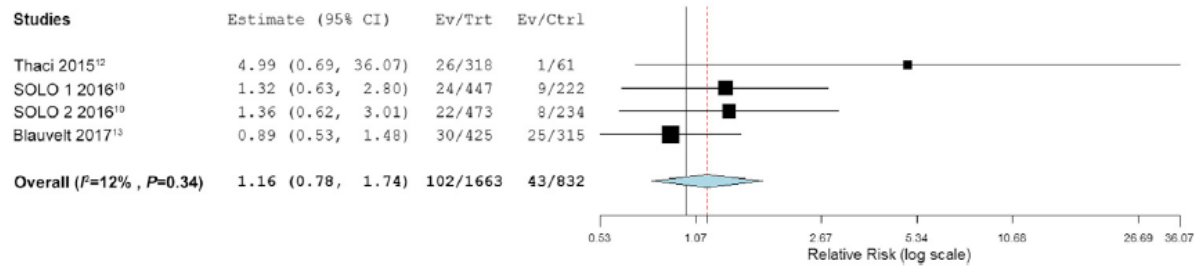
- All studies were considered to be generally at low risk for bias.

Studienergebnisse:

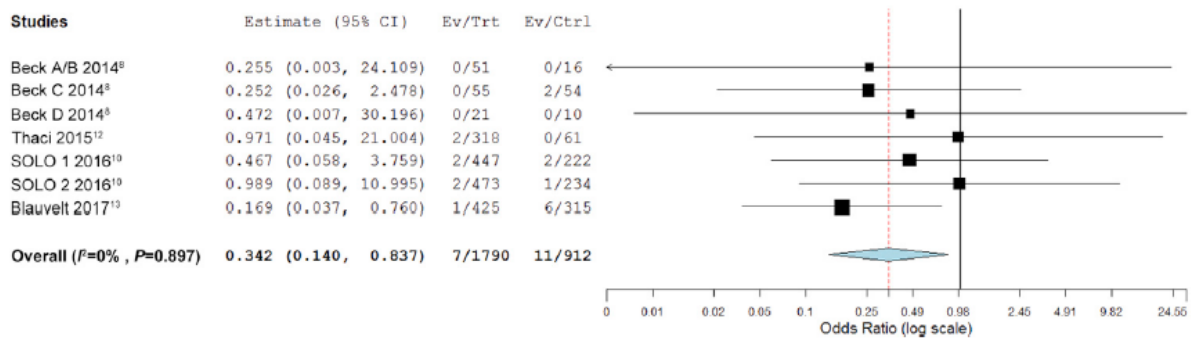
- skin infections



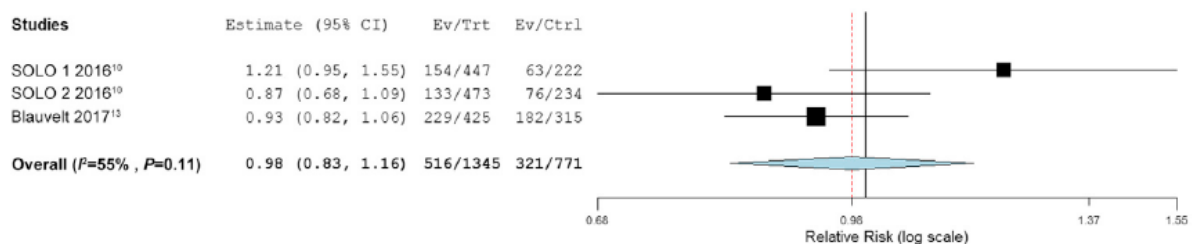
- herpesvirus infections



- eczema herpeticum



- overall infections



Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab was associated with decreased skin infections and eczema herpeticum in our meta-analysis of 8 placebo-controlled RCTs. We did not find an association between dupilumab and overall herpesvirus infections or infections and infestations. The mechanism underlying dupilumab's effects on skin infections is uncertain but is likely related to improvement in AD severity.

Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad
- Nur Erwachsene Patienten

Ou Z et al., 2018 [17].

Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis

Fragestellung

To assess the influence of dupilumab on adverse events in adults with moderate-to-severe AD.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with AD & Investigator's Global Assessment score of patients must have been 3 or higher at screening and baseline;

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive searches of the MEDLINE, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library from inception to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

Charakteristika der Population:

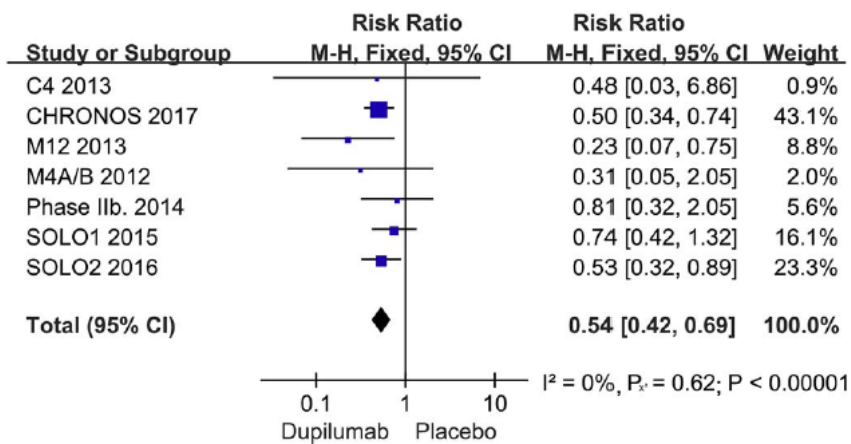
Reference (study, year)	Patients	Outcomes	Intervention (patients)	Control
Beck et al. 2014 (M4A, 2012)	30 adults (≥ 18 y, 58.2% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 75 mg qw (8), 150 mg qw (8), 300 mg qw (8) for 4 weeks	Placebo (8)
Beck et al. 2014 (M4B, 2012)	37 adults (≥ 18 y, 58.2% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 150 mg qw (14), 300 mg qw (13) for 4 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (M12, 2013)	109 adults (≥ 18 y, 53.2% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 300 mg qw (55) for 12 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (C4, 2013)	31 adults (≥ 18 y, 41.9% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab + TGC: 300 mg qw (21) for 4 weeks	Placebo + TGC
Thaci et al. 2015 (Phase IIb, 2014)	379 adults (≥ 18 y, 61.7% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (63), 300 mg q2w (64), 200 mg q2w (61), 300 mg q4w (65), 100 mg q4w (65) for 16 weeks	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 1, 2015)	671 adults ^a (≥ 18 y, 58.1% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (218), 300 mg q2w (229) for 16 weeks	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 2, 2016)	708 adults ^a (≥ 18 y, 57.6% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (237), 300 mg q2w (236) for 16 weeks	Placebo
Blauvelt et al. 2017 (CHRONOS, 2016)	740 adults ^a (≥ 18 y, 60.0% male) with IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$	Infections ^b except urinary tract infection; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab + TGC: 300 mg qw (315), 300 mg q2w (110) for 52 weeks	Placebo + TGC

Qualität der Studien:

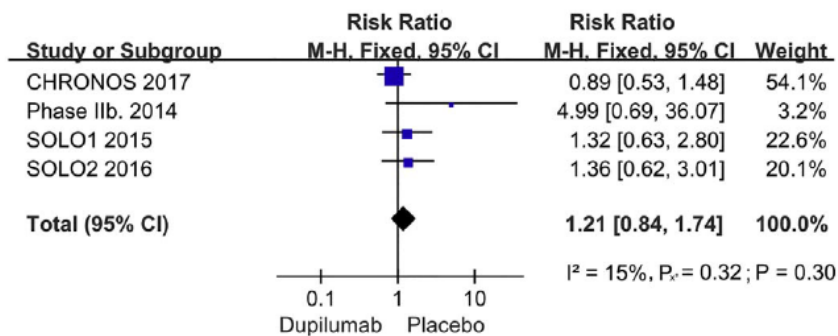
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C4 2013	+	+	+	+	+	●	+
CHRONOS 2017	+	+	+	+	+	+	+
M12 2013	+	+	+	+	+	●	+
M4A/B 2012	+	+	+	+	+	●	+
Phase IIb. 2014	+	+	+	+	+	+	+
SOLO1 2015	+	+	+	+	+	+	+
SOLO2 2016	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

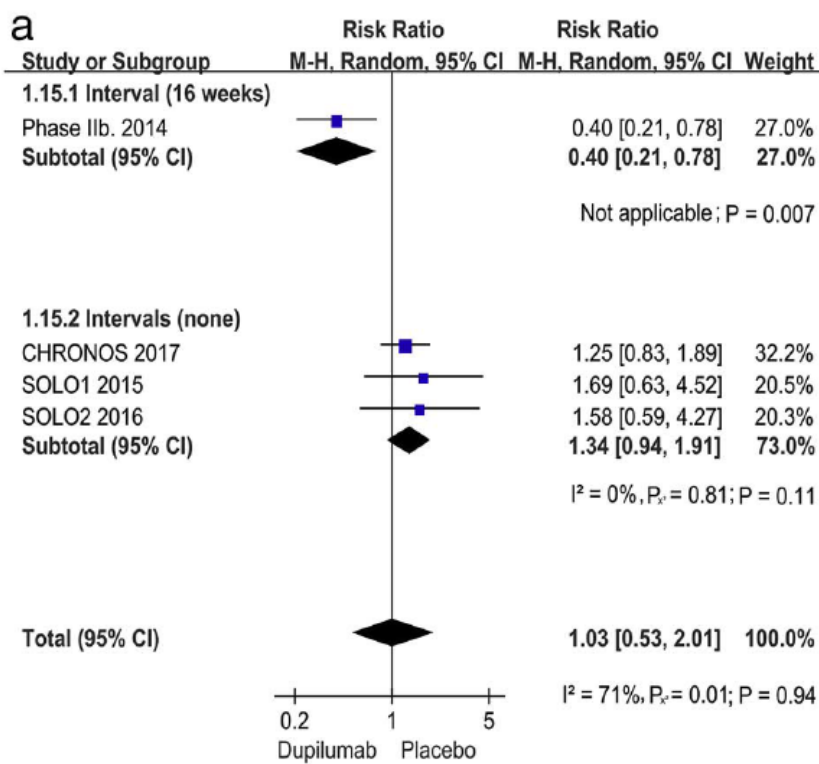
- skin infections



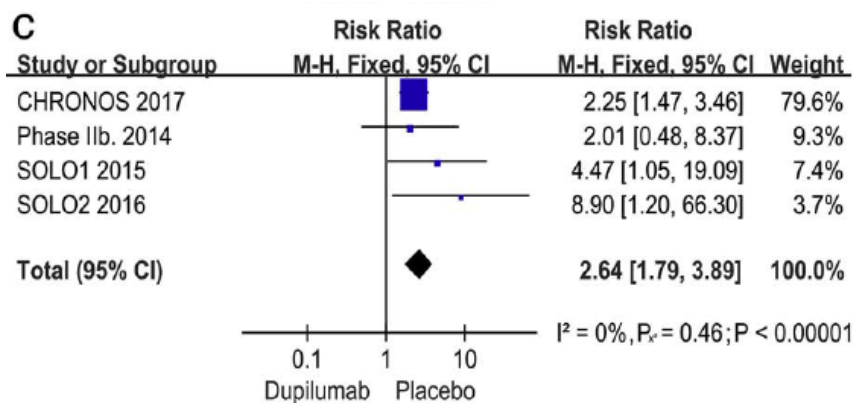
- herpes virus infections



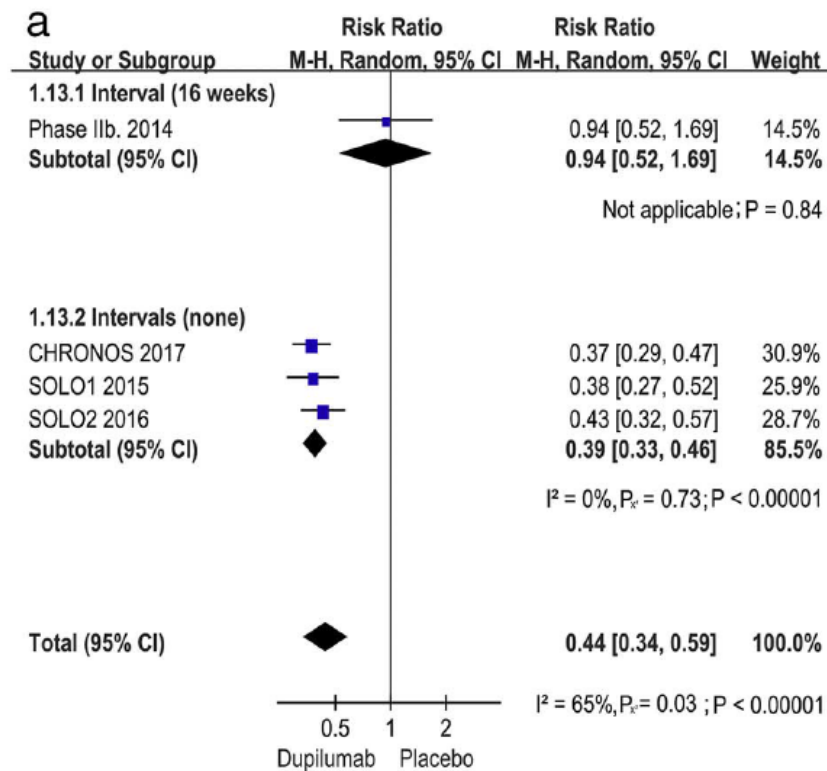
- Upper respiratory tract infection



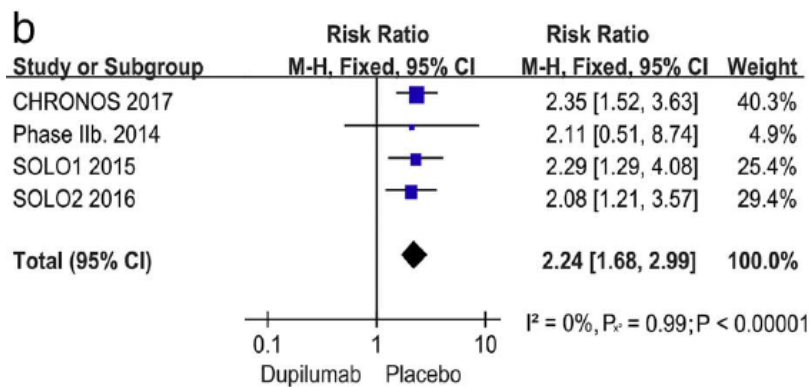
- Conjunctivitis



- Exacerbation of atopic dermatitis



- injection-site reaction



- Nasopharyngitis, urinary tract infection, headache
 - Kein signifikanter Unterschied

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we have found dupilumab to have few side effects, even decreasing the risk of skin infection and the exacerbation of AD in adults with moderate-to-severe AD. In summary, dupilumab possesses many significant advantages over current therapies for patients with moderate-to-severe AD. However, the long-term safety and effect on the most commonly affected population, children, need to be explored in future clinical research.

Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad
- Nur Erwachsene Patienten

Broeders JA et al., 2016 [2].

Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience

Fragestellung

To bring the evidence base up to date and determine the therapy of choice for atopic dermatitis by comparing clinical outcome and costs of topical calcineurin inhibitors with corticosteroids.

Methodik

Population:

- Patients with atopic dermatitis (adults and children)

Intervention

- Calcineurin-Inhibitoren

Komparator:

- Kortikosteroide (topisch)

Endpunkt:

- Wirksamkeit: improvement of dermatitis and treatment success
- Sicherheit: adverse events, skin burning, pruritus, adverse events related to treatment, adverse events requiring treatment discontinuation, severe adverse events, atrophy, and skin infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 5. April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population:

- Most studies included patients with moderate to severe atopic dermatitis
- study population patients with atopic dermatitis; intervention clearly documented topical treatment with calcineurin inhibitors or corticosteroids

Table II. Patient characteristics

Author	Therapy	Range age, y	Mean age, y	Male/female	Severity AD	BSA, %
Bieber et al ¹⁹	Calcineurin	2-15	7.5	NR	Severe-very severe	29
	Corticosteroid		7.8	NR		29
Doss et al ²⁰	Calcineurin	Adult	35	143/140	Moderate-severe	NR
	Corticosteroid		35	117/162		
Doss et al ²¹	Calcineurin	2-15	6.9	114/122	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		6.6	112/125		24
Hofman et al ²²	Calcineurin	2-11	6.2	58/63	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		6.0	47/64		32
Luger et al ²³	Calcineurin	Adult	28	24/21	≥Moderate	NR
	Corticosteroid		32	19/23		
Luger et al ²⁴	Calcineurin	Adult	33	146/182	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		34	153/177		27
Mandelin et al ²⁵	Calcineurin	Adult	29	9/31	Moderate-severe	58
	Corticosteroid		29	10/30		62
Reitamo et al ²⁶	Calcineurin	Adult	32	82/109	Moderate-severe	30
	Corticosteroid		31	87/99		36
Reitamo et al ²⁷	Calcineurin	2-15	7.2	96/90	Moderate-severe	23
	Corticosteroid		7.2	95/90		25
Reitamo et al ²⁸	Calcineurin	2-15	6.9	95/115	Moderate-severe	37
	Corticosteroid		7.2	107/100		39
Reitamo et al ²⁹⁻³¹	Calcineurin	Adult	32	225/262	Moderate-severe	36
	Corticosteroid		33	224/261		38
Sigurgeirsson et al ³¹	Calcineurin	.25-1	0.6	744/461	Mild-moderate	21
	Corticosteroid		0.6	742/471		21
Sikder et al ³²	Calcineurin	7-15	10	6/9	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		11	11/4		25

AD, Atopic dermatitis, BSA, body surface area; NR, not reported.

Qualität der Studien:

- The trials had good methodological quality, with a mean Jadad score of 4 (range 2-5).

Table III. Risk of bias summary

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score
Bieber et al ¹⁹	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Doss et al ²⁰	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Doss et al ²¹	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hofman et al ²²	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Luger et al ²³	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Luger et al ²⁴	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Mandelin et al ²⁵	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al ²⁶	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Reitamo et al ²⁷	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Reitamo et al ²⁸	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al ²⁹	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Sigurgeirsson et al ³¹	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3
Sikder et al ³²	No	No	No	No	Yes	Yes	2

Studienergebnisse:

- Improvement of dermatitis

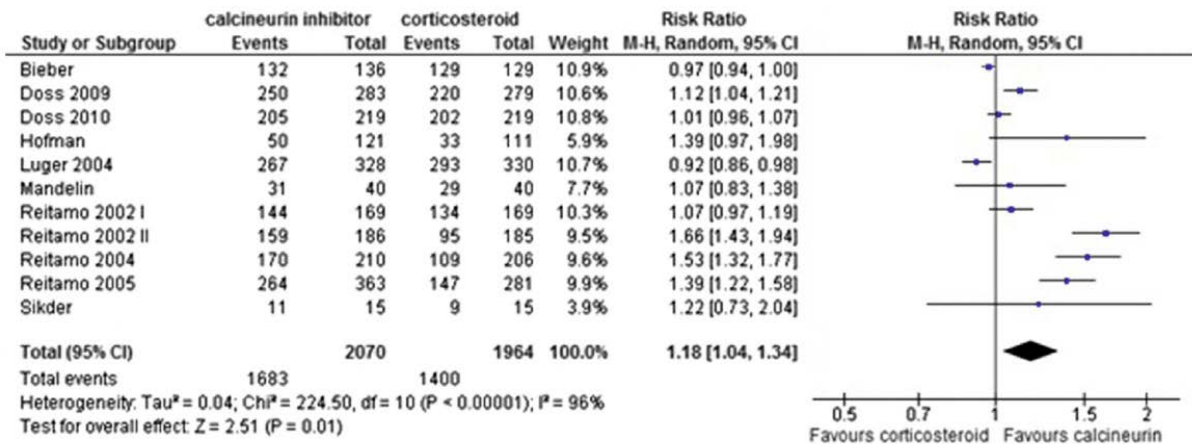
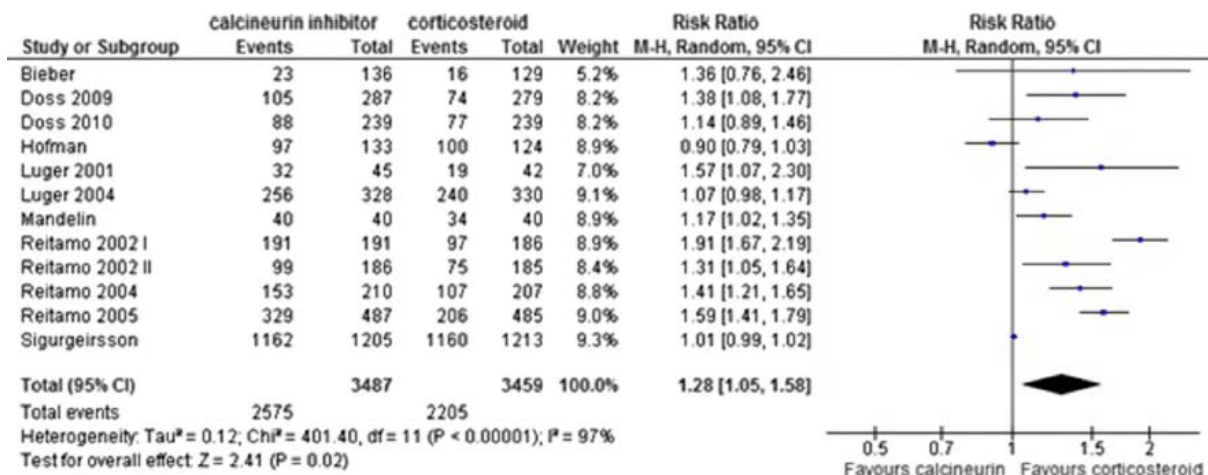
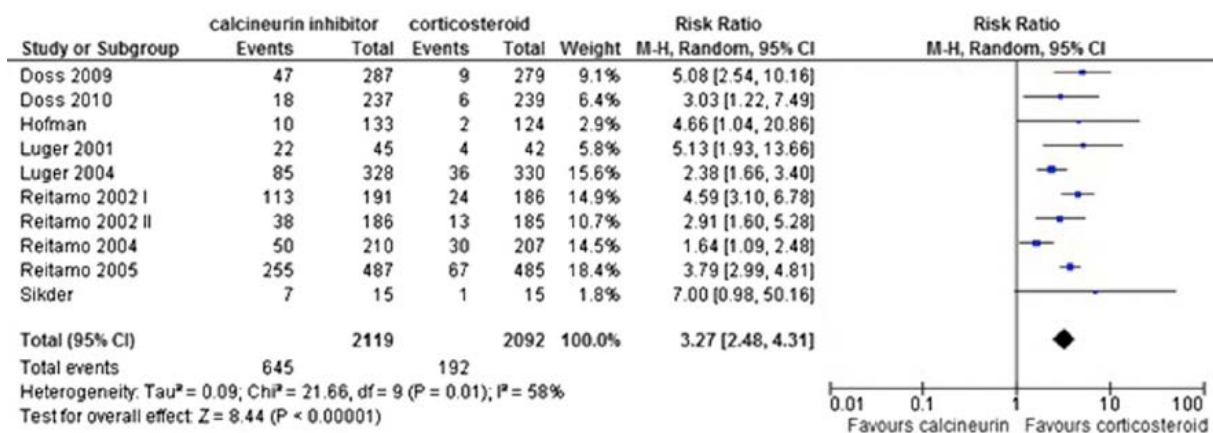


Fig 2. Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

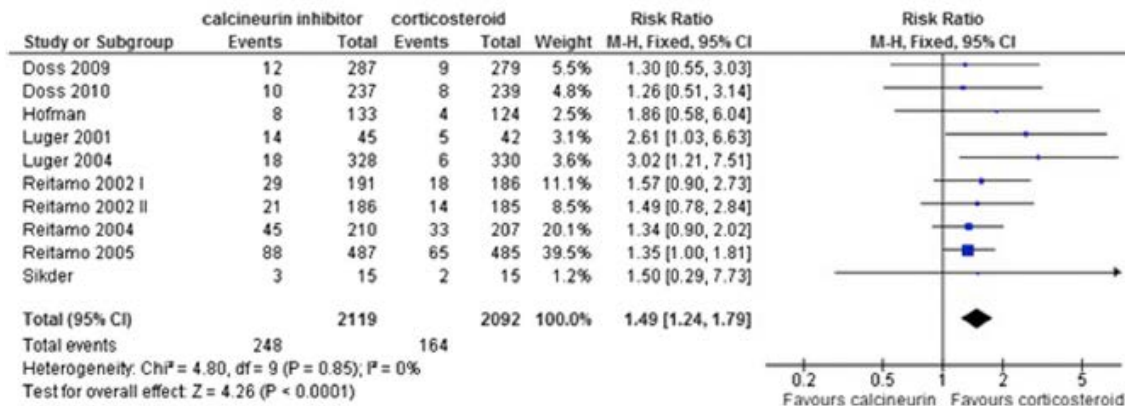
- Adverse Events



- Skin burning



- Pruritus



- Adverse events requiring treatment discontinuation, Severe adverse events
 - Kein statistisch signifikanter Unterschied
- Skin infection
 - Kein statistisch signifikanter Unterschied

Anmerkung/Fazit der Autoren

[...] Calcineurin inhibitors and corticosteroids have similar efficacy. Calcineurin inhibitors are associated with higher costs and have more adverse events, such as skin burning and pruritus. These results provide level-1a support for the use of corticosteroids as the therapy of choice for atopic dermatitis.

[...] there was a statistical difference in treatment success and improvement of dermatitis in favor of calcineurin inhibitors, but this was not clinically significant compared with corticosteroids. It should however be noted that 8 of the available 12 RCTs compared calcineurin inhibitors with low-potency topical corticosteroids, which introduced a bias toward higher efficacy in the calcineurin inhibitor group.

Kommentare zum Review

- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter
- Es ist unklar, wie der Endpunkt „Improvement of dermatitis“ definiert wurde

Huang et al., 2015 [14].

Efficacy and safety of tacrolimus versus pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in children: a Network meta-analysis.

Fragestellung

Using a network meta-analysis, we aimed to compare the efficacy and safety of tacrolimus and pimecrolimus as treatment options for children with atopic dermatitis (AD). Methods: Randomized controlled studies with a modified Jadad score >3 using tacrolimus or pimecrolimus in pediatric patients with AD were studied.

Methodik

Population:

- pediatric patients (up to 18 years of age) with a diagnosis of AD

Intervention:

- topical tacrolimus or pimecrolimus

Komparator:

- vehicles/active comparator

Endpunkte:

- IGA, Physicians global evaluation (PGE)
- eczema area
- EASI

Recherche/Suchzeitraum:

- to January 2015 in various databases such as PubMed, Ovid EMBASE, Cochrane Library and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 studies enrolling a total of 6,413 pediatric patients



Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the included studies

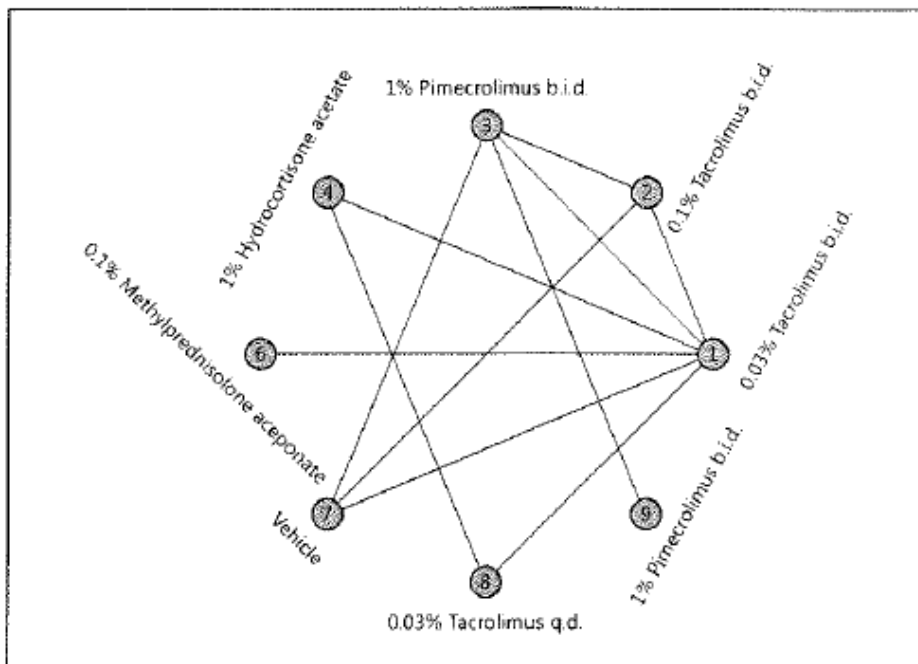
Reference (first author)	Setting	Original country	Participants' age	Intervention and control	Duration	Indicators	Definition of AD	Severity	n
Bieber, 2007 [10]	randomized, double-blind	25 centers in Germany	2–15 y	tacrolimus 0.03% b.i.d., methylprednisolone aceponate 0.1% q.d.	3 w	IGA, EASI, BSA, QoL, pruritus, sleep	IGA	severe to very severe	265
Siegfried, 2006 [11]	double-blind, randomized	35 US centers	3 m to 11 y	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle ointment b.i.d.	6 m	IGA, EASI, pruritus	Sampson's criteria, Williams	mild to severe	275
Straab, 2005 [12]	randomized, controlled	Germany	3–23 m	pimecrolimus cream 1% b.i.d., corresponding vehicle b.i.d.	4 w	IGA, EASI, QoL, pruritus, sleep	Seymour, IGA	mild to severe	196
Schachner, 2005 [13]	double-blind	US	2–15 y	tacrolimus ointment 0.03% b.i.d., vehicle ointment b.i.d.	6 w	IGA, EASI	Hanifin, IGA	mild to moderate	317
Paller, 2005 [9]	randomized, blinded	US	2–15 y	tacrolimus 0.03% b.i.d., pimecrolimus 1%	6 w	IGA, EASI	Hanifin and Rajka	moderate to very severe	226
Paller, 2005 [9]	randomized, investigator-blinded	US	2–15 y	tacrolimus 0.1% b.i.d., pimecrolimus 1%	6 w	IGA, EASI	Hanifin and Rajka	mild	426
Eichenfield, 2005 [14]	double-blind, vehicle-controlled	US	3 m to 17 y	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle b.i.d.	6 w	IGA, EASI	Williams, IGA	mild, moderate or severe	589
Kempers, 2004 [8]	randomized, parallel-group study	19 US centers	2–17 y	tacrolimus 0.03% b.i.d., pimecrolimus 1%	6 w	IGA	Bernard, IGA	moderate	141
Reitamo, 2004 [15]	randomized, double-blind	42 centers in 11 European countries	2–15 y	tacrolimus 0.03%, tacrolimus 0.1%, hydrocortisone acetate 1%	3 w	PGE, mEASI	Hanifin and Rajka	moderate to severe	624
Ho, 2003 [16]	multicenter, controlled study	25 centers in Australia	3–23 m	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle	6 w	IGA, EASI, pruritus	Seymour, IGA	mild to moderate	186
Kapp, 2002 [18]	double-blind controlled study	41 centers in 8 countries	3–23 m	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle	1 y	IGA, EASI, pruritus	Seymour, IGA	severe	251
Wahn, 2002 [17]	double-blind, controlled study	53 centers in 13 countries, 1 y	2–17 y	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle	1 y	IGA, EASI	Williams, IGA	mild to severe	713
Eichenfield, 2002 [19]	randomized, double-blind	11 US centers	1–17 y	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle	6 w	IGA, EASI, QoL, pruritus	Williams, IGA	mild to moderate	403
Paller, 2001 [20]	randomized, double-blind	23 US centers	2–15 y	tacrolimus 0.03%, tacrolimus 0.1%, hydrocortisone acetate 1%	12 w	PGE, EASI	Hanifin and Rajka	moderate to severe	351
Boguniewicz, 1998 [21]	double-blind, vehicle-controlled	18 centers	7–16 y	tacrolimus 0.03%, tacrolimus 0.1%, hydrocortisone acetate 1%	3 w	PGE, EASI	Hanifin	moderate to severe	180
Hoeger, 2009 [23]	multicenter, double-blind	Europe and US	2–11 y	pimecrolimus 1% b.i.d., vehicle	6 w	IGA, EASI	IGA	mild to moderate	200
Ruer-Mulard, 2009 [22]	randomized, double-blind	34 centers in Austria	2–17 y	pimecrolimus 1% b.i.d., pimecrolimus 1% q.d.	16 w	IGA, EASI	IGA	mild to severe	300
Meurer, 2010 [24]	randomized, double-blind	65 centers in Italy and US	2–17 y	pimecrolimus cream 1% + TCs, TCs	4 w	IGA, EASI, QoL	IGA	severe	376
Doss, 2010 [25]	randomized, double-blind	80 centers in Belgium	2–15 y	tacrolimus 0.03%, fluticasone 0.005%	6 w	mEASI, pruritus	Rajka and Langeland	moderate to severe	487

BSA = Body surface area; m = months; mEASI = modified EASI; QoL = quality of life; TCs = Topical corticosteroids; w = weeks; y = years.

Qualität der Studien:

- o modified Jadad score >4

Studienergebnisse:



- Pooled analysis revealed that tacrolimus 0.03% or 0.1% and pimecrolimus 1% were better at reducing eczema compared with vehicles (Primary Endpoint IGA or PGE → OR 4.20, 95% CI 2.10-8.80; OR 5.00, 95% CI 2.10-12.00; OR 2.70, 95% CI 1.70-4.40, respectively).
- No significance was found between tacrolimus and pimecrolimus in improving the severity of eczema.
- More patients tended to withdraw in the vehicle groups compared to the tacrolimus and pimecrolimus groups.
- No significant difference existed between total adverse events and withdrawals in the tacrolimus and pimecrolimus groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We searched for randomized clinical trials of tacrolimus and pimecrolimus compared to vehicles or other active drugs and used the most common clinical outcomes as our primary endpoints. Though the present network meta-analysis of a large number of patients gives a positive viewpoint in the application of tacrolimus and pimecrolimus compared to vehicles both in efficacy and safety in pediatric patients, we suggest that both should be prescribed for children with caution, taking the specific clinical condition of these patients into consideration.

Kommentare zum Review

- In allen eingeschlossenen Studien wurden auch Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren eingeschlossen
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter

Nankervis H et al., 2017 [16].

What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials

Fragestellung

summarizing the evidence base for AE treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients

Methodik

Population:

- participants (of any age) had AE, as diagnosed by a physician, or that met with diagnostic criteria (e.g. Hanifin and Rajka, U.K. working party or similar).

Intervention/ Komparator:

- any

Endpunkt:

- Changes in patient-rated symptoms such as itching (pruritus) or sleep loss
- Global severity, as rated by patients or their physician
- changes in AE severity rating
- scales, quality of life and adverse events (encompassing adverse events and adverse reactions depending on how these were reported in the original RCTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs: searched the following electronic databases (search dates end of 1999 to 31 August 2013): Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Skin Group Specialised Trials Register, Latin American and Caribbean Health Sciences database (LILACS); Allied and Complementary Medicine Database (AMED); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), <http://www.controlled-trials.com>
- Systematic reviews on AE treatments were searched up to December 2015 using PubMed, Embase, the Cochrane Library and NHS Evidence.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating AE

Charakteristika der Population:

- Most of the trials were conducted in secondary care, and tended to include participants with either moderate-to-severe disease or mild-to-moderate disease. Very few RCTs included all severities of AE.

Qualität der Studien:

- Reporting was generally poor, with 'unclear' categories dominating the assessments; randomization method (2% high, 36% low and 62% unclear risk of bias), allocation concealment (3% high, 15% low and 82% unclear risk of bias) and blinding or masking of the intervention (15% high, 28% low, 57% unclear risk of bias). Only 22 of 287 studies (8%) were considered to be at low risk of bias for all three quality criteria (randomization, allocation concealment and blinding).

Studienergebnisse:

- Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE): 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active AE and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of AE flares. Other interventions including Atopiclair emollient, ultraviolet light therapy, azathioprine and ciclosporin. All had reasonable evidence of benefit compared with placebo/vehicle.

Table 1 Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE)

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting					
Topical corticosteroids					
Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities	Adults and children	23 ²¹⁻⁴²	3857	Mostly unclear	None
Topical calcineurin inhibitors					
Pimecrolimus (1%) is superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Mainly children	16 ⁴³⁻⁵⁷	3149	Mostly unclear	Chen (2011) ⁵⁸ Number of included studies: 6 (< 18 years only) Meta-analysis: odds ratio (OR) 3.21, 95% confidence interval (CI) 2.48-4.14
Tacrolimus (0.03, 0.1, 0.3%) is superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	9 ⁵⁹⁻⁶⁵	2089	Mostly unclear	Chen (2011) ⁵⁸ Number of included studies: 4 (< 18 years only) Meta-analysis: OR 4.56, 95% CI 2.80-7.44
Tacrolimus (0.03, 0.1%) is superior to hydrocortisone acetate (1%) for moderate-to-severe AE	Children	2 ^{66,67}	1184	Unclear	Cury Martins (2015) ⁶⁸ Number of included studies: 2 Tacrolimus 0.03%: relative risk (RR) 2.58, 95% CI 1.96-3.38 Number of included studies: 1 Tacrolimus 1%: RR 3.09, 95% CI 2.14-4.45
Tacrolimus (0.1%) superior to fluticasone propionate ointment (0.005%) for moderate-to-severe facial AE	Adults	1 ⁶⁹	568	Mostly unclear	Not applicable
Tacrolimus (0.1, 0.03%) is superior to pimecrolimus (1%) for AE of all severities	Adults and children	5 ^{70-72a}	1243	Mostly low	Cury Martins (2015) ⁶⁸ Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 1.80, 95% CI 1.35-2.42



Proactive (maintenance) topical therapy for preventing flares Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	4 ⁷³⁻⁷⁶	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ Number of included studies: 4 Meta-analysis: RR 0.46, 95% CI 0.38-0.55
Tacrolimus (0.1, 0.03%) applied twice weekly is superior to vehicle for mild-to-severe AE	Adults and children	4 ⁷⁷⁻⁸⁰	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 0.78, 95% CI 0.60-1.00
Pimecrolimus (1%) applied twice weekly is superior to vehicle for AE of all severities	Mainly children	2 ^{44,81}	251	Mostly low	None
Systemic therapies					
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 ⁸²⁻⁸⁵	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) ⁸⁶ Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	2 ^{87,88}	100	Mostly low	Schram (2011) ⁸⁹ Number of included studies: 2 Meta-analysis: not done

(continued)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Ultraviolet (UV) radiation therapy Narrowband-UVB superior to placebo (visible light) for moderate-to-severe AE	Adults	2 ^{90,91}	116	Mostly unclear	Dogra (2015) ⁹² Number of included studies: 13 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done Gambichler (2005) ⁹³ Number of included studies: 3 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done
Other					
Atopiclair® superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Adults and children	4 ⁹⁴⁻⁹⁸	489	Mixed	None
Education superior to no education for moderate-to-severe AE	Mainly children	7 ⁹⁹⁻¹⁰⁵	1076	Mixed	Ersser (2014) ¹⁰⁶ Number of included studies: 10 Meta-analysis: not done

^aPlease note, three studies were included within one paper.

- Treatments with evidence of no clinically useful benefit
 - 9 interventions including the use of topical corticosteroids containing an antibiotic for the treatment of AE that is not infected

Table 2 Treatments with reasonable evidence of no benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of no benefit: at least one good quality randomized controlled trial (RCT) or several less well reported RCTs that consistently failed to show a convincing benefit on overall disease activity. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported, and large enough to exclude a clinically useful benefit or several trials with no evidence of benefit to give confidence in there being no clinically relevant benefit, despite less clear reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Twice-daily vs. once-daily topical corticosteroids	Adults and children	3 ^{34,107,108}	617	Mostly unclear	Green (2005) ¹⁰⁹ Number of included studies: 10 Meta-analysis: not performed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild-to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 ¹¹⁰⁻¹¹⁴	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) ¹¹⁵ Number of included studies: 2 Meta-analysis: relative risk 0.52, 95% confidence interval (CI) 0.23-1.16
Probiotics for treating AE vs. placebo	Mainly children	20 ¹¹⁶⁻¹³⁵	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) ¹³⁶ Number of included studies: 5 Meta-analysis: mean difference -0.90, 95% CI -2.84 to 1.04
Dietary supplements rich in linoleic acid (evening primrose oil and borage oil) vs. placebo	Mainly adults	23 ¹³⁷⁻¹⁵⁹	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) ¹⁵⁹ Number of included studies: 7 trials (evening primrose oil) Meta-analysis for evening primrose oil: mean difference -2.22, 95% CI -10.48 to 6.04 Number of included studies: 8 trials (borage oil) Meta-analysis for borage oil: not performed (heterogeneity)
Protease inhibitor SRD441 vs. vehicle for mild-to-moderate AE	Adults	1 ¹⁶⁰	93	Mostly low	Systematic review not applicable
Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to-moderate AE	Children	1 ¹⁶¹	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1 ¹⁶²	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle	Adults	1 ¹⁶³	103	Mostly low	Systematic review not applicable
Myobacterium vaccae vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Mainly children	4 ¹⁶⁴⁻¹⁶⁷	372	Low	None

Anmerkung/Fazit der Autoren

When combined with RCTs from the previous review (n = 254), we found 'reasonable evidence of benefit' for corticosteroids, calcineurin inhibitors, Atopiclair, ciclosporin, azathioprine, ultraviolet radiation and education programmes. Interventions with reasonable evidence of 'no benefit' included some dietary interventions, ion exchange water softeners, multiple daily applications of topical corticosteroids and antibiotic-containing corticosteroids for noninfected AE. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for AE is still hampered by poor trial design and reporting.

Kommentare zum Review

- Abkürzung AE für atopic eczema und nicht wie sonst üblich für adverse event
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter

3.4 Leitlinien

Berth-Jones J et al., 2019 [1].

British Association of Dermatologists

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

„[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective
- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions“.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;
- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:
British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Becet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library

LoE/ GoR

Levels of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ^a
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal ^a
3	Nonanalytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. ^aStudies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Evidence drawn from a NICE technology appraisal A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Empfehlungen

Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy.¹⁰⁶
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema.¹⁰⁷

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:100–11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:606–19.

Special groups: Children

Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.^{142,144} (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)

- Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.^{353–356}

- Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.^{357–364}
- 142 Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016–21.
- 144 Harper JI, Ahmed I, Barclay G et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52–8.
- 353 Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:113–18.
- 354 Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:651–6.
- 355 Torchia D, Terranova M, Fabbri P. Photosensitive psoriasis in a vitiligo patient. *J Dermatol* 2006; 33:880–3.
- 356 Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H1. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016; 27:328–31.
- 357 Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:306–8.
- 358 Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S et al. Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e1023–4.
- 359 Xiao T, Li B, He CD, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34:573–6.
- 360 Alli N, Gungor E, Karakayali G et al. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:754–5.
- 361 Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S et al. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:246–8.
- 362 Wollina U, Funfstuck V. Juvenile generalized circinate pustular psoriasis treated with oral cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 2001; 11:117–19.
- 363 Takahashi M, Takeuchi M, Matsunaga K. Infant with generalized pustular psoriasis who responded to cyclosporin A therapy. *J Dermatol* 2015; 42:911–13.
- 364 Mahé E, Bodemer C, Pruszkowski A et al. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:1532–3.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [4].

Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k
Registernummer 013 - 027

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen, Pädiatern sowie weiteren an der Behandlung der Neurodermitis beteiligten Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Neurodermitis zur Verfügung zu stellen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen bereitgestellte Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ Fachgesellschaften e.V. (AWMF) ausgefüllt. Die Bewertung der Interessenkonflikte des Koordinators erfolgte durch das Präsidium der DDG. Die Bewertung aller anderen Experten erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Werfel nach folgendem Schema: 1 = keine Konflikte, 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie, 3 = Angaben mit geringer Relevanz, 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz.

- Systematische Suche, jedoch Auswahl und Bewertung der Evidenz für die vorliegende S2k-Aktualisierung nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Die Empfehlungen wurden in einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Stand: 31.03.2015 (in Überarbeitung), die **Gültigkeit läuft zum 30.03.2020 ab**.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Leitlinie aus dem Jahre 2008 entsprach einer S2e Leitlinie, für welche eine systematische Literatursuche in PUBMED Metaanalysen, klinische Studien und andere wissenschaftliche Untersuchungen zusammengestellt und den Teilnehmern der Konsensuskonferenz als Tischvorlage zur Verfügung gestellt wurden.
- Für die Aktualisierung wurde die Literatursuche bis Januar 2014 entsprechend durchgeführt. Weiterhin wurden einzelne Studien ergänzt.
- Die Erstellung der Aktualisierung erfolgte entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Die DELBI Kriterien finden Berücksichtigung (<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>).
- **Gültigkeit der Leitlinie** nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert **bis 30.03.2020**.

GoR

- Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt

Empfehlungen wurden je nach Stärke wie folgt formuliert:

Positiv
wird empfohlen*
kann empfohlen werden
kann erwogen werden
Negativ
darf nicht erfolgen
wird nicht empfohlen

*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

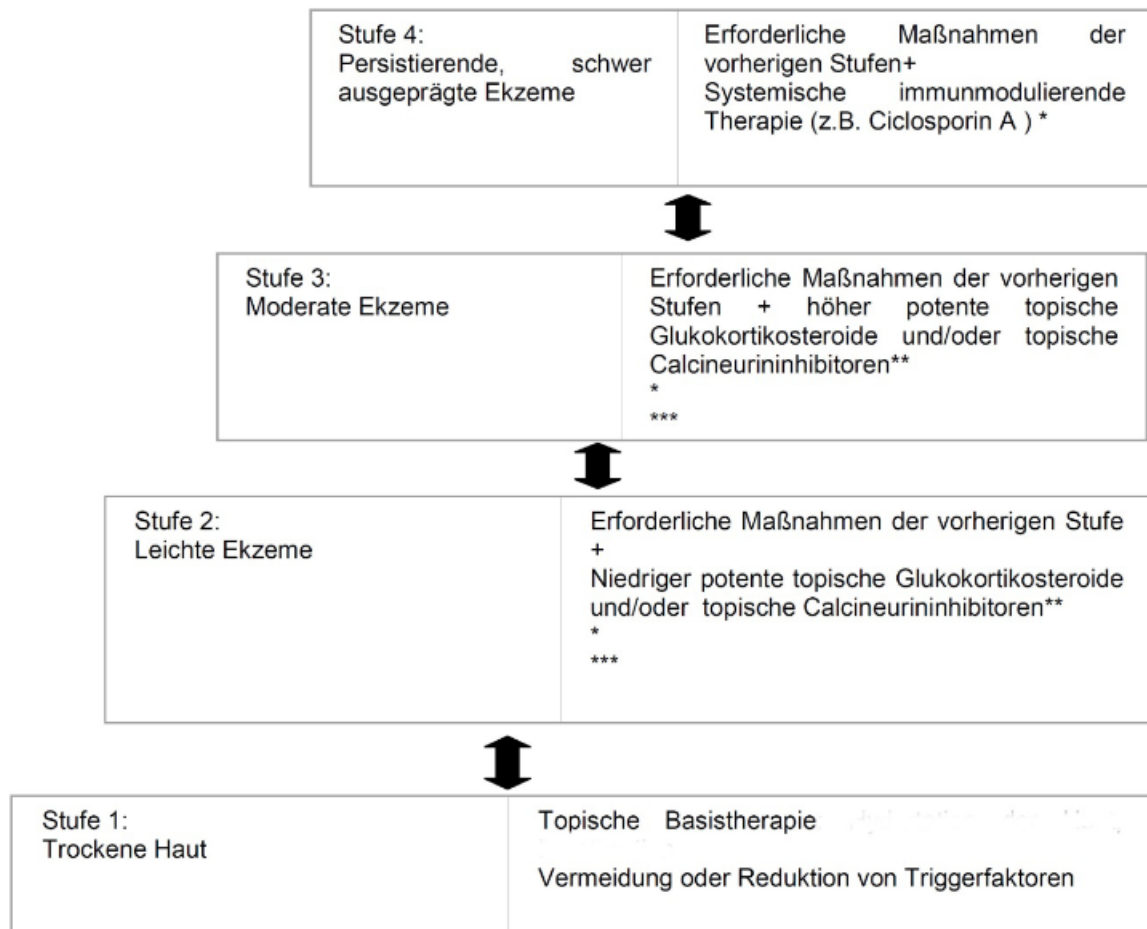
Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.
- Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF Leitlinie Neurodermitis, zuvor auf Niveau S2e, dar.
- Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF S2 Leitlinie Neurodermitis dar. Für die Methodik zur Erstellung der S2e Leitlinie Neurodermitis sei auf die entsprechende Publikation verwiesen.
- Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung.
- Für jene Interventionen, für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde ein Delphi-Verfahren durchgeführt.

Empfehlungen

Empfehlung 1 (Stufentherapie bei Neurodermitis):

- Es wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen.
- Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen



* Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

** First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

*** Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden

Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis

Empfehlung 2 (Antimikrobielle und antiseptische Substanzen):

- Bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide/Calcineurininhibitoren und/oder evidenter Superinfektion kann der Einsatz einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie (topisch antiseptisch) bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden. Die Therapie mit systemischen Antibiotika wird bei Ekzemen mit deutlichen klinischen Zeichen der bakteriellen Superinfektion empfohlen. Aufgrund der aktuellen Resistenzspektren kann z.B. das ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksame Cephalexin oder ein anderes Cephalosporin der ersten Generation empfohlen werden. Eine

längerfristige Anwendung von topischen Antibiotika (inkl. Fusidinsäure) wird wegen der Gefahr der Resistenzbildungen, und bei einigen Sensibilisierungsgefahr, nicht empfohlen.

- Bei dem klinischen Bild der Head-Neck-Shoulder-Dermatitis kann eine antimykotische Therapie erwogen werden. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Neurodermitis und einer deutlichen Sensibilisierung gegen Malassezia spezie.

Orale Antibiotika haben keinen zusätzlichen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht.

Es gibt Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von systemischen Antibiotika nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist.

Es gibt Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupirocin die Haut bei Neurodermitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupirocin resistente Stämme gezüchtet werden könnten.

Es gibt bislang kaum Evidenz aus kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie ohne zusätzliche Zeichen einer Superinfektion der Haut auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.

Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein.

Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von Staphylococcus aureus zu reduzieren.

Empfehlung 3 (Antihistaminika)

- Es gibt keine Evidenz für den Nutzen von H1-Antihistaminika zur Behandlung des Pruritus bei Neurodermitis. In Einzelfällen bei schweren, akuten Schüben können H1-Antihistaminika in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden.
- Ein Einsatz von topischen H1-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen.
- H2-Antihistaminika werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen.

Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigen.

Allerdings haben H1 Antihistaminika zum Teil einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die therapeutisch genutzt werden kann. Nicht sedierende Antihistaminika führten in den meisten kontrollierten Studien zur mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis.

Ein deutlicher therapeutischer Effekt von nicht sedierenden H1 Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist aus vorhandenen klinischen Studien nicht ableitbar. Eine Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika ist aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung bei Neurodermitis zu rechtfertigen.

Empfehlung 4 (Orale Glukokortikosteroide)

- Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden kann zur Unterbrechung des akuten Schubes vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit schweren Formen einer Neurodermitis erwogen werden.

- Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

Es existieren keine kontrollierte Studien zur kurzfristigen oder längeren (d.h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Plazebo oder zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis. Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen („Erfahrungswissen“) und der antientzündlichen Wirkung ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen.

Empfehlung 5 (Ciclosporin)

- Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter empfohlen werden. Es wird eine Anfangsdosis von 2,5 – 3,5, max. 5 mg/kg/d in zwei Einzeldosen empfohlen.
- Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg /kg/KG täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um 0,5-1,0mg/kgKG/Tag auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen empfohlen werden. Vor Behandlungsbeginn müssen eingehende Untersuchungen hinsichtlich des allgemeinen körperlichen und insbesondere des nephrologischen Status durchgeführt werden.
- Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.
- Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum erwogen werden.
- Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin wird die Bestimmung der Ciclosporin-Tal Blutspiegel nicht empfohlen.
- Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, sehr schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche off-label-Therapieoption erwogen werden.
- Während der Behandlung mit Ciclosporin werden aufgrund des möglichen Ausbleibens eines Impferfolges, bzw. aufgrund möglicher Komplikationen, Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Für die Durchführung von Impfungen muss daher eine Therapiepause von zwei Wochen vor und 4-6 Wochen nach der Impfung eingehalten werden.
- Aufgrund des erhöhten Karzinogeneserisikos darf eine Kombination einer Therapie mit Ciclosporin A mit einer Phototherapie nicht durchgeführt werden.
- Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

RCT von Ciclosporin versus Plazebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervall-Therapie erfolgen, d.h. der Einsatz von Ciclosporin Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [341]. Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen. Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann.

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeitintervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser (off label) Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA/UVB Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung pro Woche. Bei einer Langzeit-Therapie kommt der regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter eine besondere Bedeutung zu. In der Langzeittherapie ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins um > 30 % bei bis zu 50 % der Patienten zu rechnen, der in der Regel dosisabhängig und nach Absetzen reversibel ist. Die Behandlung mit Ciclosporin kann abrupt ohne die Gefahr eines ReboundPhänomens beendet werden. Eine schrittweise Reduktion ("Ausschleichen") der Therapie kann aber unter Umständen das rasche Wiederauftreten eines Rezidivs verzögern. Die Ergebnisse von Haeck et al. weisen auf einen grundsätzlich gleich starken Effekt von Mycophenolsäure und Ciclosporin A hin. Mycophenolsäure wirkt langsamer und länger, ist jedoch zur Behandlung der Neurodermitis (und auch zur Behandlung anderer Dermatosen) nicht offiziell zugelassen. Orale Steroide sollten nicht in Langzeitbehandlungen der Neurodermitis eingesetzt werden [344]. Aufgrund des Zulassungsstatus gilt Ciclosporin A nach wie vor als Mittel der ersten Wahl bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis.

Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

Empfehlung 7 (Phototherapie)

- Die Phototherapie (UVA-1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB Breitband, BalneoPhototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten ≥ 18 Jahren empfohlen werden. Bei Patienten >12 Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden.
- Die Anwendung von langwelligem Licht (>380nm) wird zur Therapie der Neurodermitis mangels kontrollierter Studien nicht empfohlen.

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung zur Therapie der Neurodermitis dar. Studien, die deren Wirksamkeit mit anderen Therapieansätzen an größeren Patientenkollektiven vergleichen, sind wünschenswert. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann folgendes geschlossen werden: Eine Phototherapie mit UVB ist effektiver als Plazebo und als eine Phototherapie mit UVA. Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist sowohl effektiver als eine kombinierte UVA/UVB Therapie als auch als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub. Eine Phototherapie mit UVA1 in mittlerer Dosierung (maximale Einzeldosis 65 J/cm²) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie die Hochdosis-UVA1-Therapie. Schmalband UVB 311nm und UVA-1 in mittlerer Dosierung sind zur Behandlung der moderat ausgeprägten Neurodermitis gleichwertig geeignet. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB Behandlung. Die Balneo-PUVA kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von langwelligem Licht (>380nm) bei Neurodermitis nicht vorhanden.

Referenzen - Antihistaminika

Sedierende H1 Antihistaminika:

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191.

Sedierende H1 Antihistaminika im Vergleich zu Plazebo:

303. Monroe EW. RELATIVE EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE, HYDROXYZINE, AND PLACEBO IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA AND A TOPIC-DERMATITIS. Clinical Therapeutics. 1992; 14:17-21. 304. Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF H1-RECEPTOR AND H2-RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Archives of Dermatological Research. 1984; 276:36-40. 305. Foulds IS, Mackie RM. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF THE H2-RECEPTOR ANTAGONIST CIMETIDINE, AND THE H1-RECEPTOR ANTAGONIST PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Clinical Allergy. 1981; 11:319-23. 306. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. EFFECTS OF TRIMEPRAZINE AND TRIMIPRAMINE 11 ON NOCTURNAL SCRATCHING IN PATIENTS WITH ATOPIC ECZEMA. Archives of Dermatology. 1979; 121:313-15. 307. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al. Chlorpheniramine is more effective than 14 placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and 15 scratching component. Dermatology. 2002; 205:40-45.

Weniger bzw. nicht sedierende H1 Antihistaminika:

308. Doherty V, Sylvester DGH, Kennedy CTC, et al. TREATMENT OF ITCHING IN ATOPIC ECZEMA WITH ANTIHISTAMINES WITH A LOW SEDATIVE PROFILE. British Medical Journal. 1989; 298:96-96. 309. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. THERAPEUTIC EFFECT OF FLORATADINE ON PRURITUS IN 19 PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS - A MULTI-CROSSOVER-DESIGNED STUDY. Allergy. 1994; 49:22-26. 310. Larosa M, Ranno C, Musarral, et al. DOUBLE-BLIND STUDY OF CETIRIZINE IN ATOPIC ECZEMA 22 IN CHILDREN. Annals of Allergy. 1994; 73:117-22. 311. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. Allergy. 1998; 53: 180-83. 312. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. THE ANTI-PRURITIC EFFECT OF A SEDATIVE AND A NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINE IN ATOPIC-DERMATITIS. Br J Dermatol. 1990; 122: 545-51. 313. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. DOSE-RANGING STUDY - CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS IN ADULTS. Annals of Allergy. 1993; 70:127-33.

Referenzen - Orale Glukokortikosteroide

Keine Studien vorhanden

Referenzen - Ciclosporin versus Plazebo

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191. 341. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporin therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2009; 7: 474-9.

Referenzen - Phototherapie:

382. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1988; 119:697-705. 383. Jekler J, Larko O. UVA SOLARIUM VERSUS UV B PHOTOTHERAPY OF ATOPIC-DERMATITIS - A PAIRED-COMPARISON STUDY. Br J Dermatol. 1991; 125: 569-72. 384. Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. Acta dermato-venereologica Supplementum. 1992; 171:1-37. 385. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. HIGH-DOSE UVA THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992; 26: 46225-30. 386. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-Dose UVA therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998; 38: 589-93.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 14.02.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	(atopic AND (dermati* OR eczema*)):ti,ab,kw
3	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 14.02.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	(neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab])
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
6	(#5) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.02.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	(neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab])
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312-1338.
2. **Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G.** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(2):410-419.e413.
3. **Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK.** Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(7):Cd009864. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009864.pub2>.
4. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 03.2015. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf.
5. **Ferguson L, Futamura M, Vakirlis E, Kojima R, Sasaki H, Roberts A, et al.** Leukotriene receptor antagonists for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd011224. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2>.
6. **Fleming P, Drucker AM.** Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):62-69.e61.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR_4b.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-26/2003-09-04-AMR-4a.pdf>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3232/2018-02-15_MVV-RL_Wiederaufnahme-Balneophototherapie.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis), vom 26. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3307/2018-04-26_IQWiG-Beauftragung_synchrone-Balneophototherapie.pdf.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 06.04.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-526/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-04-06.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 - Dupilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-333/2018-05-17_Geltende-Fassung_Dupilumab_D-328.pdf.
13. **Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):888-891.e886.
14. **Huang X, Xu B.** Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Pimecrolimus for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Network Meta-Analysis. *Dermatology* 2015;231(1):41-49.
15. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012167. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.
16. **Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al.** What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176(4):910-927.
17. **Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W.** Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;54:303-310.
18. **Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA.** Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(2):145-165.
19. **Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM.** Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90(2):190-198.
20. **Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget* 2017;8(65):108480-108491.